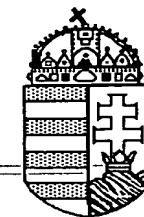


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

04/01
637

PCT/HU 00/00061



REC'D 13 OCT 2000
WIPO PCT

MAGYAR-KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P9902217

10/018806

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

dr. Szegő Péter, Budapest,

Magyarországon

1999. 06. 29. napján 25090/99 iktatószám alatt,

Eljárás különböző típusú hatóanyagok szervezetben történő szállítására alkalmas polikation alapú biokonjugátumok előállítására

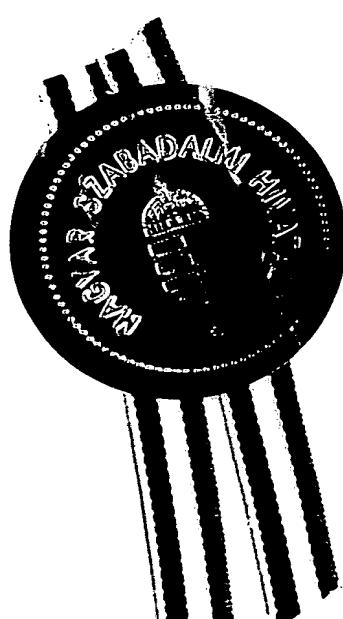
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 07. hó 11. napján

László
a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



P33 2217

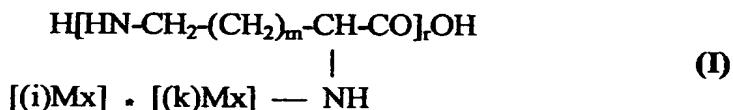
KÖZZÉTÉLETI FOLYAMAT

1999 JÚN 28.

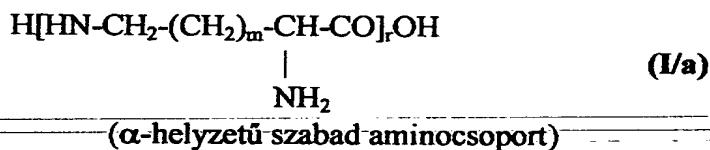
**ELJÁRÁS KÜLÖNBÖZÖ TIPUSÚ HATÓANYAGOK SZERVEZETBEN TÖRTÉNŐ
SZÁLLITÁSÁRA ALKALMAS POLIKATION ALAPÚ BIOKONJUGÁTUMOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A találmány tárgya különböző típusú hatóanyagmolekulák szervezetben történő szállítására, azaz carrier-funkció betöltésére alkalmas polikation alapú biokonjugátumok előállítása.

A találmány tárgyat képező új polikation-biokonjugátumokat úgy állítjuk elő, hogy szabad α -aminocsoportú izopolipeptid-polikationok, mint hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez, kémiai kötéssel, konjugációra alkalmas funkciós csoporttal rendelkező, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) [(k)Mx]- és/vagy [(i)Mx]-molekulát kapcsolunk, kémiai kötéssel; és az így szintetizált, találmány szerinti konjugátumok az (I) általános képlettel írhatók le,



és a polikation-biokonjugátumokban szereplő szabad α -aminocsoportú izopolipeptid polikation-hordozómolekulák (a továbbiakban: hordozómolekulák) az (I/a) általános képlettel írhatók le,



és az egyes (I/a) általános képletű hordozómolekulákban azonos konfigurációjú (vagy D- vagy L-) monomerek szerepelnek, és az egyes monomerek nem az α-helyzetben, hanem az "m" értékének megfelelően, egyéb (β -, γ -, δ -, ϵ -...stb.) helyzetben lévő aminocsoportjaikon keresztül vannak összekapcsolva, és ezek az emlősök szervezetében általában előforduló α -amino-peptidkötéssel felépülő polipeptidektől eltérő szerkezetűek;

ahol a képletekben:

"r" = 20-400 közötti átlagérték;

"m" = 0, 1, 2, 3, ... k;

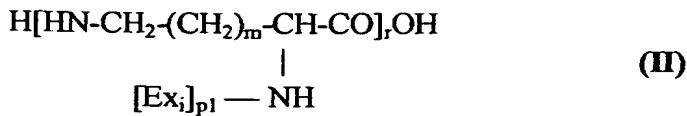
"[(k)Mx]" illetve "[(i)Mx]" jelöli az (I/a) általános képletű hordozómolekulához kovalens = (k) illetve ionos = (i) kémiai kötéssel kapcsolt, konjugációra alkalmas funkciós csoporttal rendelkező, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatáserősítő-molekulát és/vagy kapcsoló-molekulát és/vagy kapcsoló-molekulán keresztül konjugált hatáserősítő-molekulát.

A találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (I) általános képletének alapján az alábbi (II), (III), (IV), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) általános képletű, illetve (V), (VIII), (IX/a), (X/a), (XI/a) sematikus képletű molekulák származtathatók.

Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel, közvetlenül kapcsolunk, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta), [Ex_i] azaz hatáserősítő/Ex=enhancer/-molekulát, abban az esetben

$$[(k)\text{Mx}] = [\text{Ex}_i]_{\text{pl}},$$

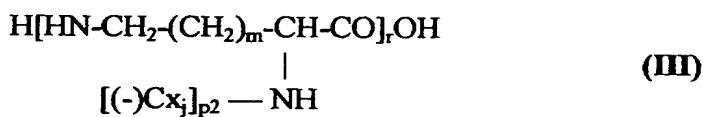
és a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok a (II) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) csak anionjellelűgű $[(\text{-})\text{Cx}_j]$ kapcsoló-molekulát konjugálunk, azért, hogy a továbbiakban lehetséges legyen, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) kationnal ionos kötések létesítésére, abban az esetben

$$[(\text{k})\text{Mx}] = [(\text{-})\text{Cx}_j]_{p2},$$

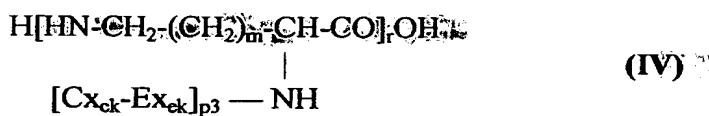
és az új konjugátumok a (III) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) kovalens kötéssel konjugált $[\text{Cx}_{ek}]$ kapcsoló-molekulán, keresztülközvetetten, szintén kovalens kötéssel konjugáljuk az egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[\text{Ex}_{ek}]$ hatáserősítő molekulát, abban az esetben

$$[(\text{k})\text{Mx}] = [\text{Cx}_{ek}-\text{Ex}_{ek}]_{p3},$$

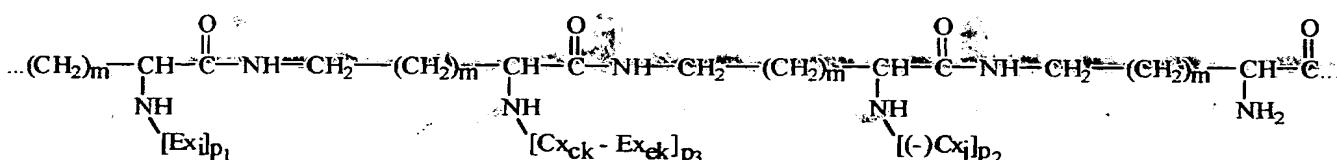
és az új polikation-biokonjugátumok a (IV) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötésekkel, közvetlenül $[\text{Ex}_i]$ és/vagy közvetve is $[\text{Cx}_{ek}-\text{Ex}_{ek}]$ hatáserősítő-molekulákat és/vagy anionjellelűgű $[(\text{-})\text{Cx}_j]$ kapcsoló-molekulákat is konjugálunk, továbbá a "p₁", "p₂" és "p₃" közül legalább kettőnek az értéke > 0 , abban az esetben

$$[(\text{k})\text{Mx}] = [\text{Ex}_i]_{p1} + [\text{Cx}_{ek}-\text{Ex}_{ek}]_{p3} + [(\text{-})\text{Cx}_j]_{p2},$$

és az új polikation-biokonjugátumok az alábbi (V) sematikus képlettel szimbolizálhatók:



(V)

ahol a fenti képletekben:

" $[Ex_i]_{p_1}$ "-ben az "Ex" az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-molekulát jelöli,

és "i" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($i = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "i" számú ($i = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekula van kovalens kötéssel konjugálva;

" $[(-)Cx_j]_{p_2}$ "-ben a "(-)Cx" az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta), ionos kötés létesítésére alkalmas, kizárálag anionjellegű kapcsoló-molekulát jelöli,

és "j" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($j = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "j" számú ($j = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) "(-)Cx" kapcsoló-molekula van kovalens kötéssel konjugálva;

" $[Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p_3}$ "-ben a "Cx-Ex"-az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel konjugált különböző ("x"-fajta) kapcsoló-molekulán keresztül közvetetten, szintén kovalens kötéssel konjugált különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-molekulát jelöli,

és "ek" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($ek = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ek" számú ($ek = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) "Cx" kapcsoló-molekulát konjugálunk, melyek célszerűen a hozzákapcsolandó hatáserősítő-molekulák szerkezete szerint lehetnek semlegesek és/vagy anionjellegűek és/vagy kationjellegűek,

továbbá "ek" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($ek = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ek" számú ($ek = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekula van kovalens kötéssel konjugálva közvetetten, a "Cx" kapcsoló-molekulákon keresztül.

Továbbá:

az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjének " $[Ex_i]_{p_1}$ " és/vagy " $[Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p_3}$ " hatáserősítő-molekulákkal és/vagy " $[(-)Cx_j]_{p_2}$ " kapcsoló-molekulákkal való telítettségének fokát a "p₁", "p₂" és "p₃" különböző értékeivel adjuk meg, melyek értéke egy polikation-biokonjugátumon belül összeadva > 0 és ≤ 100 ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH₂-csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum, illetve a " $[(-)Cx_j]_{p_2}$ " kapcsoló-molekulákkal konjugált hordozómolekulák töltését, kation jellegét befolyásolják; és így

"p₁" egy hordozómolekula összes "Ex_i" hatáserősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg,

"p₂" egy hordozómolekula összes, kizárálag anionjellegű "(-)Cx_j" kapcsoló-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg,

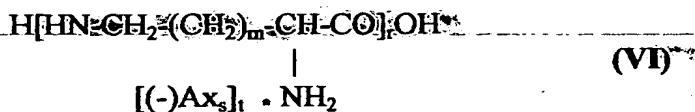
"p₃" egy hordozómolekula összes "Cx_{ek}-Ex_{ek}" kapcsoló-molekulákhöz kötött hatáserősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, és mindenek alapján az (V) sematikus képletben "p₁ + p₂ + p₃" értéke is > 0 és ≤ 100 , és az (V) képletben "p₁" illetve "p₂" illetve "p₃" közül legalább 2 értéke 0-nál nagyobb szám; továbbá egy adott polikation-biokonjugátumban az "[Ex_i]" -ben az "Ex" molekulák, illetve a "[(-)Cx_j]" -ben a "(-)Cx" molekulák nem feltétlenül azonosak a "[Cx_{ek}-Ex_{ek}]" -ban szereplő "Ex", illetve "Cx" molekulákkal, mely eltérési lehetőséget az "x" szimbólummal jelöljük, és a későbbiekben mint célszerűen kiválasztott, eltérő fajta molekulákat részletezzük, továbbá

"r" és "m" jelentése az (I) általános képletnek megfelelő.

Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjének a szabad α -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz közvetlenül, ionos kötéssel kapcsolunk egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(-)Ax_s]$, anionjellegű hatáserősítő-molekulát, abban az esetben

$$[(i)Mx] = [(-)Ax_s]_t$$

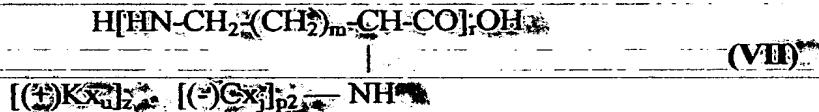
és az új polikation-biokonjugátumok a (VI) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben a (III) általános képletű új konjugátumok egy adott képviselőjének az anionjellegű $[(-)Cx_j]$ kapcsoló-molekulákon keresztül, ionos kötéssel konjugálunk egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(+Kx_u]$ kationjellegű hatáserősítő-molekulát, abban az esetben

$$[(k)Mx] + [(i)Mx] = [(k/i)Mx] = [(-)Cx_j]_{p2} + [(+Kx_u]_z$$

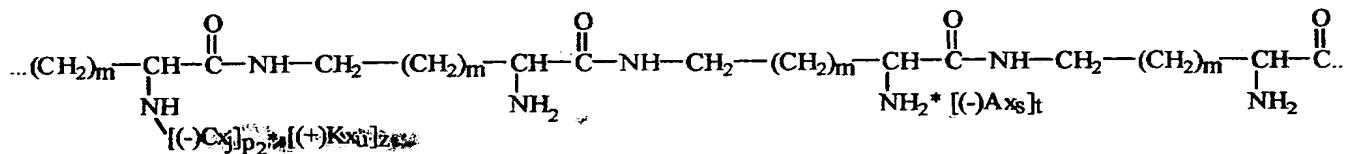
és az új polikation-biokonjugátumok a (VII) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben a (VII) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad α -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötéssel, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(-)Ax_s]$ anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, abban az esetben

$$[(k/i)Mx] = \{ [(-)Cx_j]_{p2} + [(+Kx_u]_z \} + [(-)Ax_s]_t$$

és az új polikation-biokonjugátumok a (VIII) sematikus képlettel írhatók le:

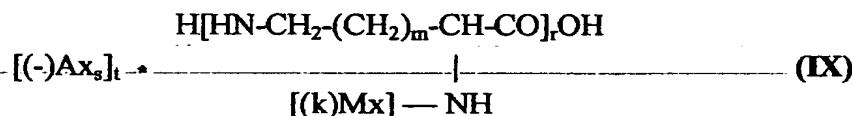


(VIII)

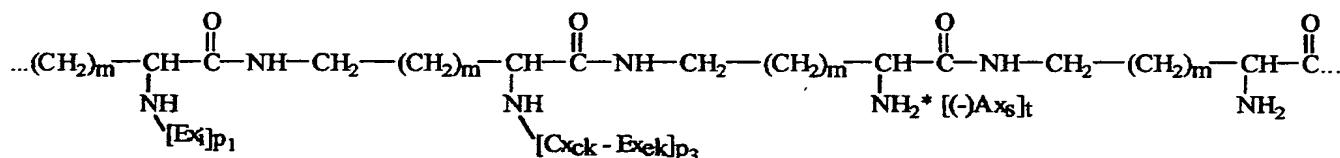
Amennyiben a (II vagy IV vagy V) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad α -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz, ionos kötéssel, további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(-)Ax_s]$ anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, abban az esetben



és az új polikation-biokonjugátumok a (IX) általános, illetve a (IX/a) sematikus képletekkel írhatók le:

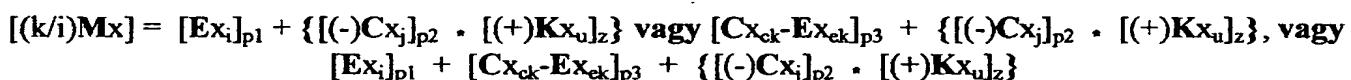


illetve

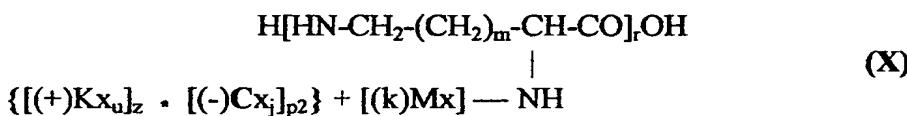


(IX/a)

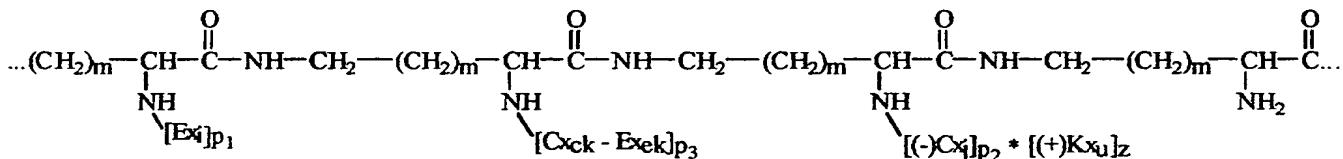
Amennyiben az (V) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselője egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(-)Cx_i]$ anionjellegű kapcsoló-molekulával rendelkezik, akkor ezek hatására a polikation-biokonjugátum részben anionjellegűvé válik, és így ionos kötéssel további, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(+)]Kx_j$ kationjellegű hatásérősítő-molekulát kapcsolhatunk hozzá, és ebben az esetben



és az új polikation-biokonjugátumok a (X) általános képlettel, illetve (X/a) sematikus képlettel írhatók le:



illetve



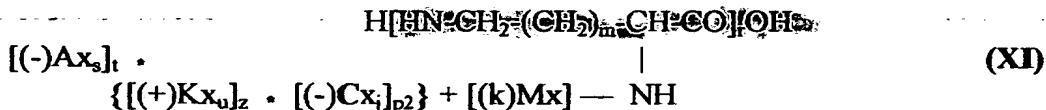
(x/a)

Amennyiben a (X) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjénk a szabad α -helyzetű, aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötéssel, további egymással

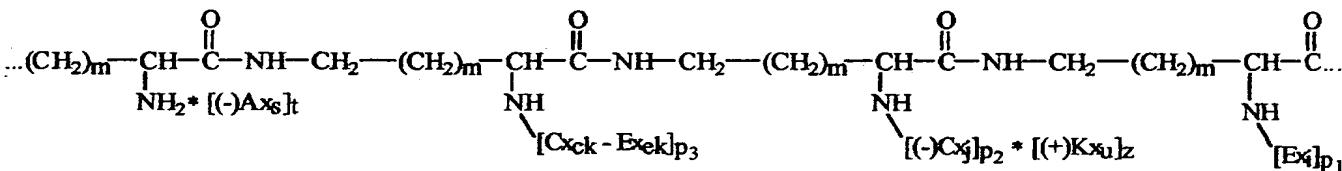
megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(\text{-})\text{Ax}_s]$ anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, abban az esetben

$$\begin{aligned} [(k/i)\text{Mx}] = & [\text{Ex}_i]_{p1} + \{[(\text{-})\text{Cx}_j]_{p2} \cdot [(\text{+})\text{Kx}_u]_z\} \cdot [(\text{-})\text{Ax}_s]_t \text{ vagy} \\ & [\text{Cx}_{ck}\text{-Ex}_{ek}]_{p3} + \{[(\text{-})\text{Cx}_j]_{p2} \cdot [(\text{+})\text{Kx}_u]_z\} \cdot [(\text{-})\text{Ax}_s]_t \text{ vagy} \\ & [\text{Ex}_i]_{p1} + [\text{Cx}_{ck}\text{-Ex}_{ek}]_{p3} + \{[(\text{-})\text{Cx}_j]_{p2} \cdot [(\text{+})\text{Kx}_u]_z\} \cdot [(\text{-})\text{Ax}_s]_t, \end{aligned}$$

az új polikation-biokonjugátumokat (XI) általános képlettel illetve a (XI/a) sematikus képlettel írhatók le,



illetve



(XI/a)

ahol a fenti képletekben:

" $[(\text{-})\text{Ax}_s]$ "-ben az " $[(\text{-})\text{Ax}_s]$ " az (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok és az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez ionos kötéssel kapcsolt, különböző ("x"-fajta) hatáserősítő anion- és/vagy polianion-molekulát jelöli,

és "s" adja meg azt, hogy az adott polikation-biokonjugátumhoz és hordozómolekulához egymással megegyező ($s = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "s" számú ($s = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) anion- és/vagy polianion van ionos kötéssel konjugálva;

" $[(\text{+})\text{Kx}_u]_z$ "-ben a " $[(\text{+})\text{Kx}_u]$ " az (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok és az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel konjugált, egy- vagy többfajta, anionjellegű " $[(\text{-})\text{Cx}_j]$ " kapcsoló-molekulán keresztül, ionos kötéssel konjugált különböző ("x"-fajta) hatáserősítő kation- és/vagy polikation molekulát jelöli,

és "u" adja meg azt, hogy az adott polikation-biokonjugátumhoz, illetve és hordozómolekulához konjugált " $[(\text{-})\text{Cx}_j]$ " kapcsoló-molekulákhoz egymással megegyező ($u = 1$), vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "u" számú ($u = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) kation- és/vagy polikation van ionos kötéssel konjugálva.

Továbbá:

"t" az (I) általános képletű polikation-biokonjugátum- és (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjének " $(\text{-})\text{Ax}_s$ " anionokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, és

"z"-az (I) általános képletű polikation-biokonjugátum- és (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez kovalens kötéssel konjugált " $[(\text{-})\text{Cx}_j]$ " kapcsoló-molekulán keresztül történő ionos kötéssel konjugált " $[(\text{+})\text{Kx}_u]$ " kationokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, és így:

a (VI) általános képletben a "t", illetve

a (VII) általános képletben a "z", illetve

a (VIII) sematikus képletben a "t" + "z", illetve

a (IX) általános képletben és a (IX/a) sematikus képletben a

"t" + "p₁" vagy a "t" + "p₃" vagy a "t" + "p₁" + "p₃", illetve

a (X) általános képletben és a (X/a) sematikus képletben a
"z" + "p₁" vagy a "z" + "p₃" vagy a "z" + "p₁" + "p₃", illetve

a (XI) általános képletben és a (XI/a) sematikus képletben a
"t" + "z" + "p₁" vagy a "t" + "z" + "p₃" vagy a "t" + "z" + "p₁" + "p₃"

értékei: a > 0 < 100 tartományon belül vannak

A fentieknek megfelelően, a "t", "z", "p₁", "p₃" által el nem foglalt NH₂-csoportok maradnak szabadon, amelyek az adott polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják, mivel "z" a "(+)-Kx⁺" hatáserősítő-molekulákkal való telítettséget jelzi, és ez az ionos kötés az anionjellegű "[(-)-Cx₁]p₂" kapcsoló-molekulákon keresztül létesül, ezért "z" = "p₂".

Továbbá:

"r" és "m" és "[(k)Mx]" illetve "[(i)Mx]" jelentése az (I) általános képletnek megfelelő,

"Ex" és "i" jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,

"Cx" és "j" jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,

"p₁" jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,

"p₂" jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,

"p₃" jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok újdonsága az, hogy bennük szabad α -aminocsoportú izopolipeptidek szerepelnek, mint polikation-hordozómolekulák, melyek szintézisét úgy végezzük, hogy az ezeket felépítő diaminokarbonsav monomereket nem az α -, hanem más (β -, γ -, δ -, ε -...stb.) helyzetben lévő aminocsoportokon keresztül kapcsoljuk össze, és ezen hordozómolekulák előállításának módja megtalálható az 1987. 10. 21-i elsőbbségű, HU 202553 B lajstromszámú "Eljárás diaminomonokarbonsavakból álló izopolipeptidek, és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, valamint poliizolizint tartalmazó növényvédőszer" című szabadalomban, továbbá Szokán Gy. és munkatársai közleményében: Structure Determination and Synthesis of Lysine Isopeptides Influencing on Cell Proliferation (Biopolymers, J. Wiley & Sons, Inc. 42:305-318, 1997).

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez - a fentiekben leírt (II), (III), (IV), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) általános képletek, illetve (V), (VIII), (IX/a), (X/a), (XI/a) sematikus képletek szerinti módon - gyakorlatilag bármely kapcsolásra alkalmás funkciós csoporttal rendelkező szerves és/vagy szervetlen molekula, mint célszerűen kiválasztott hatáserősítő-molekula hozzákapcsolható.

Mindezek a hatáserősítő-molekulák célszerűen - nem korlátozó jelleggel - az alábbi vegyületcsoportokba tartozó hatóanyagok lehetnek:

- különböző fajta (szteroid-, fehérje-, peptid-, stb.) hormonok, illetve hormonantagonisták, továbbá a peptidhormonok aktív fragmentjei, és mindezek származékai;
- telített és telítetlen zsírsavak, koleszterinék, foszfolipidek (foszfoglyceridek, szfingomielinek, stb.), és mindezek származékai;
- nukleinsavak, illetve antiszenz oligonukleotidok;
- mono-, oligo- és poliszacharidok, és mindezek származékai;
- vitaminok és származékaik;
- ismert daganatellenes gyógyszerek, hatóanyagok, és mindezek származékai;
- aminosavak, oligo- és polipeptidek, valamint gliko- és lipoproteinek, illetve fragmentjeik, és mindezek származékai.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a kivánt hatásnak (például: antiproliferatív, antimikrobális, géntranszferálás, magmágneses rezonancia képerősítés, stb.) megfelelő, - a fenti vegyületcsoportokból **célszerűen** kiválasztott - hatáserősítő-molekulákat konjugálunk kémiai (kovaleins és/vagy ionos) kötéssel. A hatáserősítő-molekulák lehetnek egymással megegyezők vagy egymástól eltérőek (két- vagy több- "x" fajta), és ez utóbbi által egyszere több irányból érhető el - direkt vagy indirekt hatásfokozás.

A direkt hatáserősítő-molekulák közé tartoznak - nem korlátozó jelleggel:

- az **antiproliferatív hatású molekulák**, például a klinikai gyakorlatban alkalmazott citosztatikumok, továbbá a daganatos sejtek osztódását és differenciálódását is befolyásoló citokinek (például különböző növekedési faktorok, illetve az ellenük termelt antitestek, interferonok, stb.), a daganatsejtek körül új erek képződést gátoló peptidek/fehérjék (angiosztatinok, endosztatinok), továbbá adott malignusan traszformálódott sejtekre vonatkozóan antiproliferatív hatást kifejtő nukleinsavak, antiszenz oligonukleotidok;
- az **antimikrobális hatású molekulák**, például a klinikai gyakorlatban alkalmazott antivirális, antibakteriális, antimikotikus, antiprotozoonális vegyületek, továbbá vírusreplikációt gátoló komplexált antiszenz nukleinsavak;
- a **géntranszferálás céljára** izolált vagy szintetizált nukleinsavak, melyek alkalmasak a genetikai betegségek (például cisztikus fibrózis) gyógyítására;
- a **diagnosztikai képalkotást-javító** vegyületek, mint például a magmágneses rezonanciával történő képalkotás esetében a kontrasztot fokozó gadolinium molekula-komplexek;
- az **immunmoduláns** hatáserősítő-molekulák közé tartoznak például az immunrendszer működését szabályozó limfo/citokinek (például interleukin, tumornekrózisfaktor, stb.);
- az **egyéb célzott hatások** elérésére, külön nem meghatározottan még számos molekula használható fel.

Az indirekt, szélektív vagy szeléktivitást fokozó hatáserősítő-molekulák közé tartoznak - nem korlátozó jelleggel:

- az **antiproliferatív hatás** vonatkozásában például a tumorsejtekben lévő antigénekhez kötődő specifikus monoklonális antitestek, illetve a tumorsejtekben százalékosan az egyéb (nem malignusan traszformálódott) sejtekhez képest nagyobb arányban előforduló receptorokhoz (például transferrin, vagy a vitaminok közül a fólsav, stb.) kötődő molekulák;
- továbbá **antiproliferatív** és **egyéb célzott hatások** elérésére, például kizárolag csak egyes sejt típusokon - nem kóros elváltozások következményeként - előforduló receptorokhoz, nevezetesen a májsejtekben lévő aszialoglikoprotein receptorhoz (melyhez a makrómolekulákon lévő terminális helyzetű galaktáz molekulák specifikusan kötődnek), vagy az adott célsejtekben százalékosan nagyobb arányban előforduló receptorokhoz kötődő molekulák;
- a **megnevezett hatás** elérésére még számos, a megadott célsejthez lehetségesen kötődő molekula használható fel.

A direkt és egyben indirekt, szélektivitást fokozó hatáserősítő molekulák közé tartoznak - nem korlátozó jelleggel:

- az **antiproliferatív hatású molekulák**, mint például az antiproliferatív hatású hormonok, illetve hormonantagonisták és mindenek származékai, a polipeptid hormonok közül különösen előnyös például a humán koriogonadotróp hormon; továbbá a különböző növekedési faktorok olyan receptorai ellen termelt antitestek, melyek a tumorsejtekben százalékosan nagyobb arányban fordulnak elő, és egyben gátolják a sejtproliferációt, továbbá az adott tumorsejtekhez kötődő immunotoxinok;

■ az *antimikrobális hatású* molekulák, mint például az antivirális, antibakteriális, antimikotikus, antiprotozoonális monoklonális neutralizáló antitestek, továbbá az adott mikróbákhöz kötődő immunotoxinok.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a fenti példák szerint célszerűen kiválasztott egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatáserősítő molekulák konjugációja az [Ex]-el jelzett molekulák esetében kovalens, és az [(-)Ax]-el és [(+Kx]-el jelzett molekulák esetében pedig ionos kémiai kötéssel történik.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a fenti példák szerint célszerűen kiválasztott, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatáserősítő molekulák konjugációja történhet közvetlenül és/vagy közvetve a [Cx_{dk}]-el és [(-)Cx_j]-el jelzett kapcsolómolekulákon keresztül, és ezek a kapcsolómolekulák - többek között, nem korlátozó jelleggel - célszerűen lehetnek például dikarbonsavak, trikarbonsavak, szénhidrátok vagy aminosavak, illetve peptidhosszabbítók.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a fenti példák szerint célszerűen kiválasztott egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatáserősítő molekulák kémiai kötéssel történő konjugációja meghatározott arányban, előnyösen a 10 - 100 %-os telítettség eléréséig történik.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulák előnyös képviselői - nem korlátozó jelleggel - például azok a 60-120 tagszámu, L-konfigurációjú, nem racem poliizo-L-lizinek, vagyis poli-(ε)-L-lizin-hidrogénbromid sók, melyek önmagukban is rendelkeznek antiproliferatív és antivirális hatással is, amint az a 1987.10.21-i elsőbbségű HU 202553 B lajstromszámú magyar szabadalom leírásában megtalálható.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz (melyek önmagukban is rendelkeznek antiproliferatív hatással) kémiai kötéssel konjugált további - fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott antiproliferatív hatású vegyületek, mint hatáserősítő molekulák az emlősök szervezetében kialakuló rosszindulatú daganatos megbetegedések (továbbiakban: daganatok) kezelésére eredményesen alkalmazhatók önmagukban, illetve ismert, a klinikai gyakorlatban elfogadott daganatgátló eljárásokkal kombináltan.

Az íly módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, célszerűen kiválasztott - fentiekben részletezett - szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák növelik a daganatokban a koncentrációt, és ezáltal csökkentik a mellékhatásokat, és így tovább fokozzák a hatékonyságot..

A jelen találmányi bejelentés szerinti új antiproliferatív hatású polikation-biokonjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Bogdanov-A.A Jr., Martin-C., Bogdanova-A.V. és munkatársaik: An adduct of cis-diammine-dichloroplatinum(II) and poly(ethylene glycol)poly(L-lysine)-succinate: synthesis and cytotoxic properties Bioconjug-Chem. 1996 Jan-Feb; 7(1): 144-9.

- Di-Stefano-G., Busi-C., Derenzini-M. és munkatársaik: Conjugation of 5-fluoro-2'-deoxyuridine with lactosaminated poly-L-lysine to reduce extrahepatic toxicity in the treatment of hepatocarcinomas Ital-J-Gastroenterol-Hepatol. 1998 Apr; 30(2): 173-7.

- Paprocka-M., Boratynski-J., Dus-D. és munkatársaik: Conjugation of the monoclonal antibody 17-1A with the nitroacridine compound C921 with the poly-L-lysine as an intermediate agent
Arch-Immunol-Ther-Exp-Warsz. 1997; 45(4): 343-9.
- Salazar-A.M., Levy-H.B., Ondra-S. és munkatársaik: Long-term treatment of malignant gliomas with intramuscularly administered polyinosinic-polycytidylic acid stabilized with polylysine and carboxymethylcellulose: an open pilot study
Neurosurgery. 1996 Jun; 38(6): 1096-103; discussion 1103-4.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított, (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános, képletű hordozómolekulák, mint polikationok, alkalmásak az ionos, kötéssel hozzájuk kapcsolt célszerűen kiválasztott polianion jellegű nukleinsavak, mint hatáserősítő molekulák szállítására, és a szállított nukleinsavak célsejtekbe való bejuttatására, vagyis géntranszferálásra azáltal, hogy további, fentiekben részletezett, célszerűen kiválasztott, szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák kovalens kötéssel történő konjugálásával az új polikation-biokonjugátumok a célsejtekhez szelektíven vagy lényegesen nagyobb arányban kötődnek mint az egyéb típusú sejtekhez.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új géntranszferálásra alkalmás polikation-biokonjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Erbacher-P., Roche-A.C., Monsigny-M., Midoux-P.: The reduction of the positive charges of polylysine by partial gluconylation increases the transfection efficiency of polylysine/DNA complexes
Biochim-Biophys-Acta. 1997 Feb 21; 1324(1): 27-36.
- Ferkol-T., Perales-J.C., Mularo-F., Hanson-R.W.: Receptor-mediated gene transfer into macrophages
Proc-Natl-Acad-Sci-USA. 1996 Jan 9; 93(1): 101-5.
- Kollen-W., Erbacher-P., Midoux-P. és munkatársaik: Glycosylated polylysines: Nonviral vectors for gene transfer into cystic fibrosis airway epithelial cells
Chest. 1997 Jun; 111(6 Suppl): 195S-196S.
- Liang-W.W., Shi-X., Deshpande-D. és munkatársaik: Oligonucleotide targeting to alveolar macrophages by mannose receptor-mediated endocytosis
Biochim-Biophys-Acta. 1996 Mar 13; 1279(2): 227-34.
- Schneider-H., Huse-K., Birkenmeier-G. és munkatársaik: Gene transfer mediated by alpha2-macroglobulin
Nucleic-Acids-Res. 1996 Oct 1; 24(19): 3873-4.
- Schwarzenberger-P., Spence-S.E., Gooya-J.M. és munkatársaik: Targeted gene transfer to human hematopoietic progenitor cell lines through the c-kit receptor
Blood. 1996 Jan 15; 87(2): 472-8.
- Sosnowski-B.A., Gonzalez-A.M., Chandler-L.A. és munkatársaik: Targeting DNA to cells with basic fibroblast growth factor (FGF2)
J-Biol-Chem. 1996 Dec 27; 271(52): 33647-53.
- Stewart-A.J., Pichon-C., Meunier-L. és munkatársaik: Enhanced biological activity of antisense oligonucleotides complexed with glycosylated poly-L-lysine
Mol-Pharmacol. 1996 Dec; 50(6): 1487-94.

Továbbá az előállított géntranszferálásra alkalmás konjugátumokra fentiekben részletezett, célszerűen kiválasztott hatáserősítő molekulák esetében daganatok kezelésére is eredményesen alkalmazhatók. Ezekről közlemények, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Cristiano-R.J., Roth-J.A.: Epidermal growth factor mediated DNA delivery into lung cancer cells via the epidermal growth factor receptor
Cancer-Gene-Ther. 1996 Jan-Feb; 3(1): 4-10.
- Foster-B.J., Kern-J.A.: HER2-targeted gene transfer.

Hum-Gene-Ther. 1997 Apr 10; 8(6): 719-27.

- Ginobbi-P., Geiser-T.A., Ombres-D., Citro-G.: Folic acid-polylysine carrier improves efficacy of c-myc antisense oligodeoxynucleotides on human melanoma (M14) cells.

Anticancer-Res. 1997 Jan-Feb; 17(1A): 29-35.

- Nguyen-D.M., Wiegle-S.A., Roth-J.A., Cristiano-R.J.: Gene delivery into malignant cells in vivo by a conjugated adenovirus/DNA-complex

Cancer-Gene-Ther. 1997 May-Jun; 4(3): 183-90.

- Schachtschabel-U., Pavlinkova-G., Lou-D., Kohler-H.: Antibody-mediated gene delivery for B-cell lymphoma in vitro

Cancer-Gene-Ther. 1996 Nov-Dec; 3(6): 365-72.

- Shimizu-N., Chen-J., Gamou-S., Takayanagi-A.: Immunogene approach toward cancer therapy using erythrocyte growth factor receptor-mediated gene delivery

Cancer-Gene-Ther. 1996 Mar-Apr; 3(2): 113-20.

- Watanabe-N., Sato-Y., Yamauchi-N., Niitsu-Y.: Gene delivery into human cancer cells via transferrin receptor

Nippon-Rinsho. 1998 Mar; 56(3): 724-30.

A találmány tárgyát képzi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz (melyek önmagukban is rendelkeznek antivirális hatással) kémiail kötéssel konjugált, **célszerűen kiválasztott** - fentiekben részletezett - **antivirális hatású vegyületek**, mint **hatáserősítő molekulák** szignifikánsan fokozzák az **antivirális hatást**.

Az ily módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, - fentiekben részletezett - **célszerűen kiválasztott, szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák** növelik az antivirális-biokonjugátum relatív koncentrációját a vírus által megfertőzött sejtekben, és ezáltal csökkentik a mellékhatásokat és így tovább fokozzák a hatékonyságot.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új **antivirális hatású polikation-biokonjugátumok** fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Di-Stefano-G., Colonna-F.P., Bongini-A. és munkatársai: Ribavirin conjugated with lactosaminated poly-L-lysine: selective delivery to the liver and increased antiviral activity in mice with viral hepatitis Biochem-Pharmacol. 1997 Aug 1; 54(3): 357-63.

- Fiume-L., Di-Stefano-G., Busi-C. és munkatársai: Liver targeting of antiviral nucleoside analogues through the asialoglycoprotein receptor

J-Viral-Hepat. 1997; 4(6): 363-70.

- Fiume-L., Di-Stefano-G., Busi-C. és munkatársai: Hepatotropic conjugate of adenine arabinoside monophosphate with lactosaminated poly-L-lysine. Synthesis of the carrier and pharmacological properties of the conjugate

J-Hepatol. 1997 Feb; 26(2): 253-9.

- Nakazono-K., Ito-Y., Wu-C.H., Wu-G.Y.: Inhibition of hepatitis B virus replication by targeted pretreatment of complexed antisense DNA in vitro

Hepatology. 1996 Jun; 23(6): 1297-303.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés is, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz nemcsak antivirális hatású, hanem a **célszerűen kiválasztott, - fentiekben részletezett - egyéb mikr'baellenes** vegyületek kémiail kötéssel történő konjugációjával, mint **hatáserősítő molekulákkal** szignifikánsan fokozódik az antimikrobális hatás.

Az íly módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, - fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák növelik az antimikrobális-biokonjugátum relatív koncentrációját a mikróbák által fertőzött sejtekben, illetve szövetekben, és ezáltal csökkentik a mellékhatásokat, és így tovább fokozzák a hatékonyságot.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz kémiai kötéssel konjugált paramágneses kontrasztanyagok, mint például a gadolinium komplex származéka, melyek fokozzák a paramágneses rezonanciával történő képalkotás diagnosztikus értékét, a konjugáció hatására szignifikánsan tovább növelik a kontrasztot a különböző szervek, szövetek, illetve kóros elváltozások között.

Az íly módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, - fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák növelik a kontrasztfokozó konjugátumok relatív koncentrációját a vizsgálandó szervekben, illetve a különböző kóros elváltozásokban, mint például a tumorokban, és így tovább javítják a képminőséget.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új kontrasztfokozó konjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Opsahl-L.R., Uzgiris-E.E., Vera-D.R.: Tumor imaging with a macromolecular paramagnetic contrast agent: gadopentetate dimeglumine-polylysine
Acad-Radiol. 1995 Sep; 2(9): 762-7.
- Su-M.Y., Muhler-A., Lao-X., Nalcioglu-O.: Tumor characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using MR contrast agents of various molecular weights
Magn-Reson-Med. 1998 Feb; 39(2): 259-69.
- Vera-D.R., Buonocore-M.H., Wisner-E.R. és munkatársai: A molecular receptor-binding contrast agent for magnetic resonance imaging of the liver
Acad-Radiol. 1995 Jun; 2(6): 497-506.
- Vogl-T.J., Hoffmann-Y., Juergens-M. és munkatársai: Experimentelle Evaluierung der kontrastmittelverstärkten hochauflösenden MR-Angiographie am Tiermodell: Gd-DTPA gegenüber Gd-DTPA-Polylysin
Radiologie. 1996 Mar; 36(3): 254-62.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulák, mint polikationok alkalmassá teszik a polikation biokonjugátumokat arra, hogy iontoporézissel transzdermális úton bejussanak a szervezetbe.

Hatásukat elsősorban az iontoporézis alkalmazási helyének megfelelő területen a kültakaró különböző rétegeibe, valamint a bőr alatt elhelyezkedő képletekbe jutva fejtik ki, illetve bizonyos mértékű szisztemás hatás is jelentkezik. Mindezek függnek a polikation-biokonjugátum-molekula nagyságától, fizikokémiai sajátosságaitól, az alkalmazott elektromos erőtér jellemzőitől, továbbá a fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott, szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák típusától.

A terápiás cél-szerint (például antiproliferatív, antivírális, stb.) kiválasztott hatáserősítő molekulákkal előállított polikation-biokonjugátumoknak a transzdermális bevitel helyének megfelelően növekszik a koncentrációjuk, és ezáltal előnyösen fokozódik a lokális hatás, egyben csökken a várható mellékhatások előfordulása. Amennyiben szisztemás hatás elérése a cél, akkor a szervezetbe történő egyenletes, nem invázív, illetve nem az emésztőtraktust terhelő úton való gyógyszerbevitel biztosításában nyilvánul meg az előny.

A találmányi bejelentés szerinti új, **transzdermális bevitelre alkalmas polikation-biokonjugátumok** fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Turner-N.G., Ferry-L., Price-M. és munkatársaik: Iontophoresis of poly-L-lysines: the role of molecular weight?

Pharm-Res. 1997 Oct; 14(10): 1322-31.

- Vanbever-R., Prausnitz-MR., Preat-V.: Macromolecules as novel transdermal transport enhancers for skin electroporation

Pharm-Res. 1997 May; 14(5): 638-44.

A találmány tárgyát képzi az a felismerés hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok - terápiás célnak (például antiproliferatív, antivirális, génterápia stb.) megfelelő - képviselőinek kationos liposzómákba történő beépítése által csökkennek a mellékhatások, valamint fokozódik a hatékonyság.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új kationos liposzómákba beépített polikation-biokonjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat tartalmazó liposzómákat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Gao-X., Huang-L: Potentiation of cationic liposome-mediated gene delivery by polycations

Biochemistry. 1996 Jan 23; 35(3): 1027-36.

- Lee-R.J., Huang-L.: Folate-targeted, anionic liposome-entrapped polylysine-condensed DNA for tumor cell-specific gene transfer

J-Biol-Chem. 1996 Apr 5; 271(14): 8481-7.

- Mack-K.D., Walzem-R.L., Lehmann-Bruinsma-K. és munkatársaik: Polylysine enhances cationic liposome-mediated transfection of the hepatoblastoma cell-line Hep G2

Biotechnol-Appl-Biochem. 1996 Jun; 23 (Pt 3): 217-20.

- Saldeen-J., Curiel-D.T., Eizirik-D.L. és munkatársaik: Efficient gene transfer to dispersed human pancreatic islet cells in vitro using adenovirus-polylysine/DNA complexes or polycationic liposomes

Diabetes. 1996 Sep; 45(9): 1197-203.

- Vitiello-L., Chonn-A., Wasserman-J.D. és munkatársaik: Condensation of plasmid DNA with polylysine improves liposome-mediated gene transfer into established and primary muscle cells

Gene-Ther. 1996 May; 3(5): 396-404.

- Zelphati-O., Szoka-F.C Jr.: Mechanism of oligonucleotide release from cationic liposomes

Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 1996 Oct 15; 93(21): 11493-8.

A fentiekben idézett orvostudományi szakirodalomban leírt biológiaiag hatékony konjugátumokban lévő hordozómolekulák olyan diamino-monokarbonsav monomerekből, nevezetesen a **poli-L-lizinekből** épülnek fel, melyek az α -helyzetben lévő aminocsoportjaikon keresztül kapcsolódnak egymáshoz, és ennek eredményeként **poli- α -L-lizinek** keletkeznek.

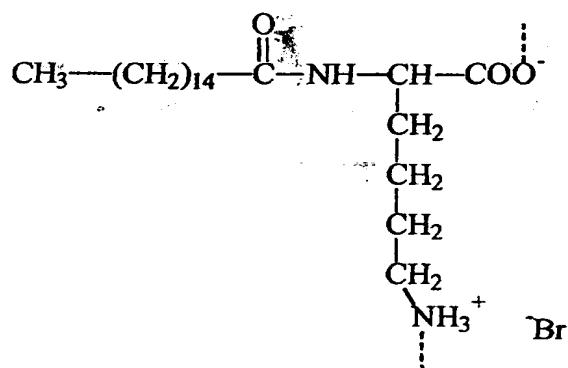
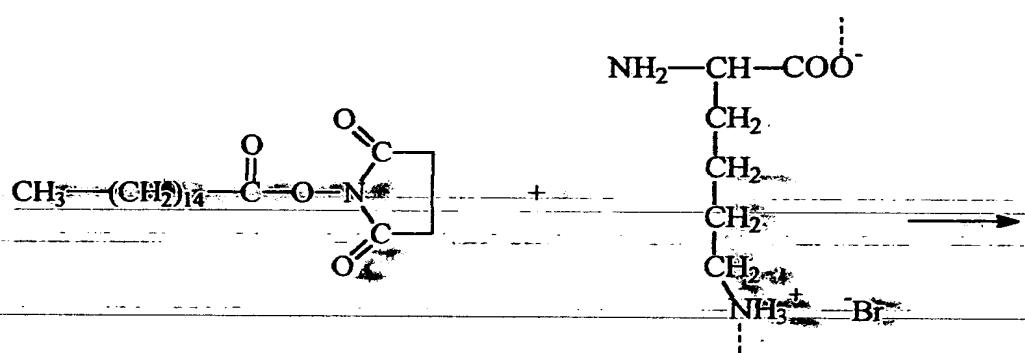
Mindezek alapján a találmány újdonságát tehát az jelenti, hogy az (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákat felépítő diamino-monokarbonsav monomereket nem az α -, hanem az egyéb (β -, γ -, δ -, ε -...stb.) helyzetben lévő aminocsoportjaikon keresztül összekapcsolva szintetizáljuk, és így az irodalomban szereplő konjugátumuktól eltérő szerkezetű vegyületeket nyerünk. Ezáltal az (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok biológiai viselkedése megváltozik. Így például a proteolitikus enzimekkel szemben ellenállóbbak, továbbá az (I/a) általános képletű hordozómolekulák önmagukban is rendelkeznek antiproliferatív, antivirális hatással, és mindezek következményeként előnyösen módosul a találmány szerinti (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok biológiai hatékonysága.

A találmány tárgyát képező, fentiekben leírt (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokat, mint gyógyszerkészítményeket állítjuk elő, melyek perorálisan, parenterálisan vagy transzdermálisan (szisztemás, illetve helyi kezelés formájában) alkalmazhatók.

A jelen találmányi bejelentés szerinti (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok előnyösnek talált képviselői azok a biokonjugátumok, amelyekben az (Ia) általános képletű hordozómolekulák, **poli-(ε-L-lizinek)**, és melyek negyés képviselőinek az előállítására a következő példákkal szemléltetjük:

1. példa Palmitoil-polí-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:



A palmitoil-polí-(ε)-L-lizin-hidrogén-brómid a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (II) általános képlete szerint



ahol "m" = 3, "r" = 99 ± 2,
 "E" = $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-$,

"i" = 1; vagyis csak egyfajta hatáserősítő-molekula van kovalens kémiai kötéssel a hordozómolekulához kapcsolva, és "p_i" = 12 ± 2 %.

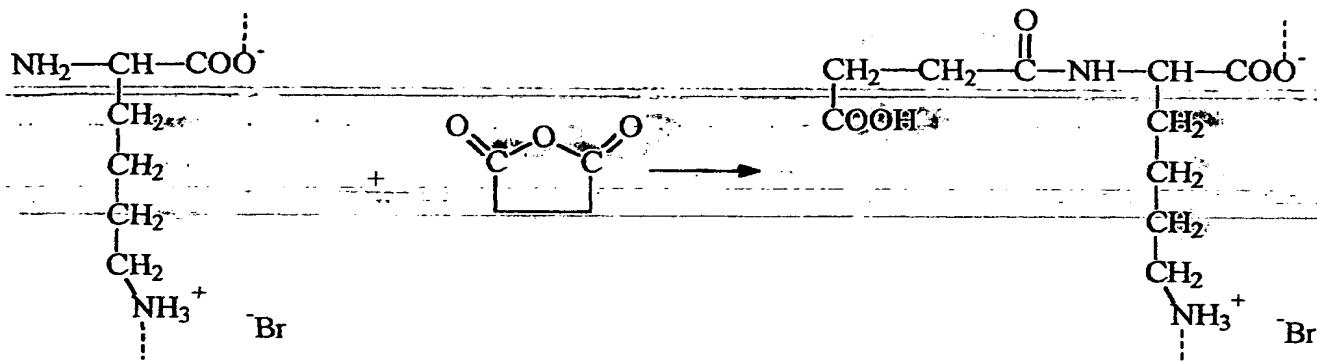
a/ A poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromidot (átlagmáltömeg = 12700 ± 200, optikai forgatóképesség = +32,4 fok, polimerizációs fok: R = 99 ± 2), mint a találmány szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulát, a HU 202553 B lajstromszámú magyar szabadalmi leírás 1. i. példájában leírtak szerint szintetizáltuk.

b/ A palmitoilezéshez szükséges palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter elkészítése: 1,28 g (5 mmól) palmitinsavat és 0,58 g (5 mmól) N-hidroxi-szukcinimidet oldottunk 12 ml abs. tetrahidrofuránban, majd hozzáadtunk 1,03 g (5 mmól) diciklohexil-karbodiimidet, és 0 C fokon, 4 órát kevertettük, ezután 12 órát, + 4 C fokon állni hagytuk az elegyet, az ennek folyamán kialakult csapadékot, a diciklohexil-karbamidot üvegszűrőn vákummal kiszűrtük, és tetrahidrofuránnal háromszor mostuk, az így nyert tiszta oldatot bepároltuk, majd a szilárd párlatot 100 ml etil-acetátban feloldottuk, és 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal háromszor kiráztuk, majd háromszor vízzel mostuk, ezután sicc. nátrium-szulfát beszórásával száritottuk, majd etil-acetátos mosás után az oldatot bepároltuk, és így a végterméket, a palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észtert fehér, kristályos anyagként nyertük. A hozam: 1,08 g, a tisztaságot vékonyréteg-kromatografiával és infravörös spektroszkópiával (IR) ellenőriztük.

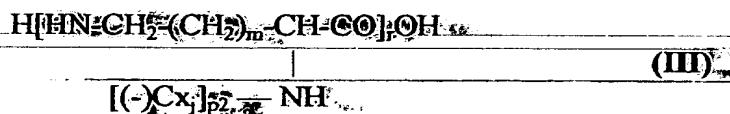
c/ A jelen példa "a" pontja szerint készített 250 mg poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromidot 1,5 ml vízben feloldottunk, és erős kevertetés közben az oldat kémhatását 1-N nátrium-hidroxiddal pH 8-ra állítottuk be, majd az 1,5 ml tetrahidrofurán és 0,5 ml dimetil-formamid hozzáadásával nyert tiszta oldathoz erős kevertetés közben 50 mg nátrium-hidrogén-karbonátot szortunk, és ezután a reakcióelegyhez 0,2 ml tetrahidrofurán és dimetil-formamid 6 : 1 arányú elegyében lévő 28 mg, a jelen példa "b" pontja szerint frissen készített palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észtert adagoltunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten 4 órán keresztül erősen kevertettük, a kémhatást 5 N nátrium-hidroxid csepegtetésével pH 8-as értéken tartottuk, majd 12 órán keresztül, + 4 C fokon állni hagytuk, ezt követően 0,1 ml azeotrop hidrogén-bromid oldat becsepegtetése után a reakcióelegyet tetrahidrofurán feleslegbe (20 ml) öntöttük, majd a csapadékot három-négyszer tetrahidrofuránnal mostuk, amíg porrás nem esett szét, melyet kétszeri éteres mosás után száritottunk, és így nyertük a végterméket, a palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sóját. Az eljárás hozama 245 mg. A termék szabad aminocsoportjait trinitrobenzol-szulfonsavas analízissel ellenőriztük, mely szerint 12 ± 2 %-os a szubsztitúció. Amennyiben a reakcióba vitt palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter mennyiségeit növelteük, akkor a szubsztitúció foka is nőtt, és célszerűen a szükséges %-os arányra emelkedett.

2. példa Hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:



A hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sója, a találmány szerinti új vegyületek (III) általános képlete szerint



ahol "m" = 3, "j" = 99 ± 2,

"(-C)" = $-\text{OC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$,

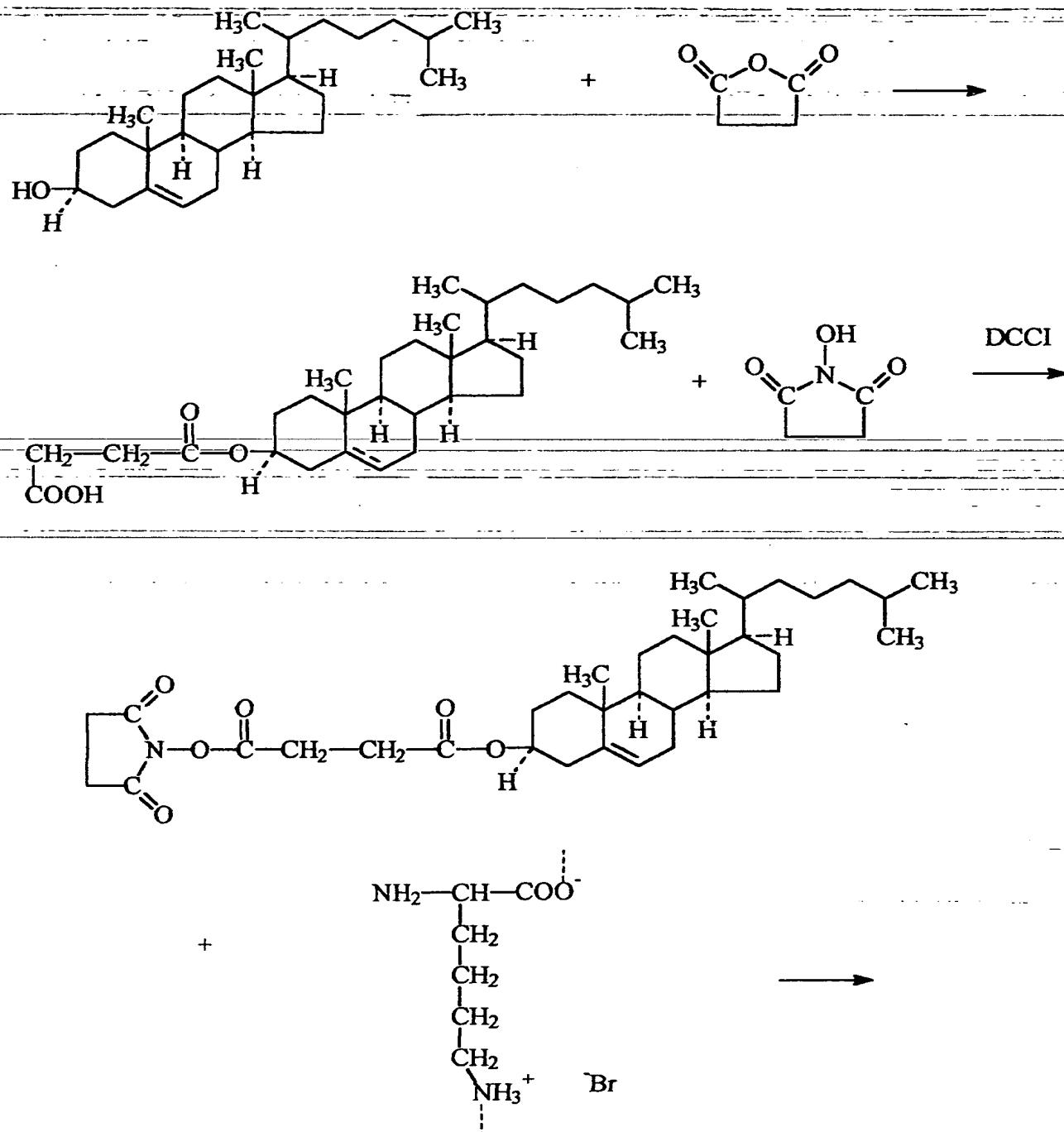
"j" = 1; vagyis csak egyfajta kapcsoló-molekulát van, kovalens kémiai kötéssel kapcsolva a hordozómolekulához, és "p₂" = 20 ± 2 %.

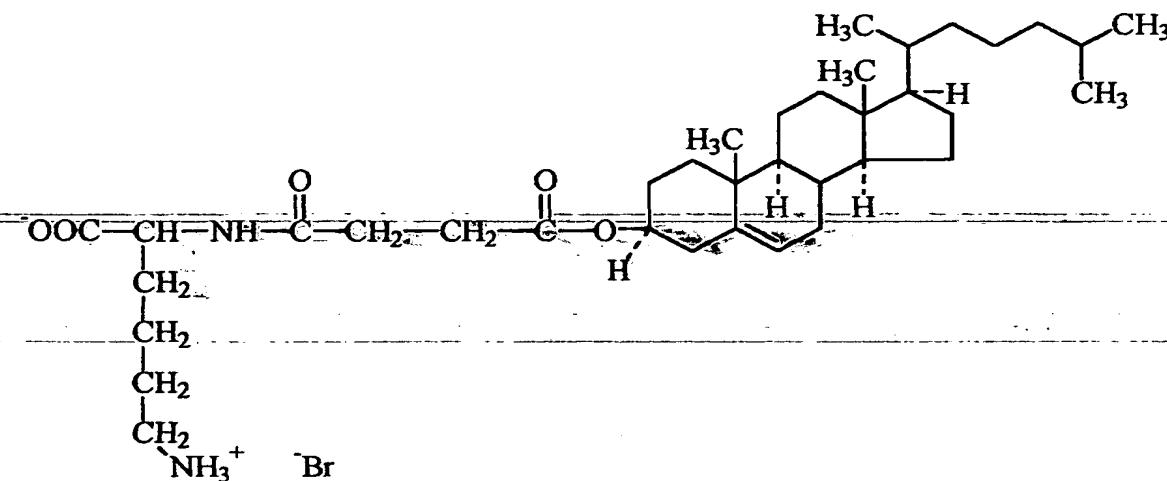
a/ A poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromidot, mint a találmány szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulát, jelen találmányi bejelentés 1. példájának "a" pontja szerint szintetizáltuk.

b/ Jelen példa "a" pontja szerint készített 60 mg poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sót feloldottunk 2 ml vízben, és erős kevertetés közben az oldat kémhatását 1 N nátrium-hidroxiddal pH 8-ra állítottuk be, ezután az oldathoz 30 mg frissen kristályosított borostyánkősavanhidridet adtunk részletekben, kb. 40 perc alatt, miközben a kémhatás pH 8-as értéken való tartását 5 N nátrium-hidroxid cseppegtetésével biztosítottuk, majd további 40 perc kevertetés után, a reakció végén az elegy kémhatását 6 N sósavoldattal pH 4,5-re állítottuk be, ezután az elegyet dializáló hártába töltöttük és 48 órán keresztül vízzel szemben dializáltuk, majd + 4 C fokon a vizet négy szerre cserélve, a végterméket, a hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sóját liofilizálással izoláltuk. Az eljáráshozama 46 mg. A temék szabad aminocsportjait trinitrobenzol-szulfonsavas analízissel ellenőriztük, mely szerint a 20 %-os a szubsztitúció. Amennyiben a borostyánkősavanhidrid mennyiséget növeltük, akkor a szubsztitúció foka is nőtt, és célszerűen a szükséges 20 %-os arányra emelkedett.

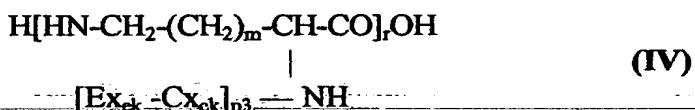
3. példa Koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:





A koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ϵ)-L-lizin-hidrogén-bromid sója, a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (IV) általános képlete szerint



ahol "m" = 3, "r" = $99 \pm 2\%$,

"C" = $-\text{OC}=\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$,

"E" = koleszterin,

"ek" = "ck" = 1; vagyis csak egyfajta kapcsoló, és hatásérősítő molekula van kovalens kémiai kötéssel kapcsolva a hordozómolekulához, és "p₃" = $15 \pm 2\%$.

a/ A poli-(ϵ)-L-lizin-hidrogén-bromidot, mint a találmány szerinti (I/á) általános képletű hordozómolekulát, a jelen találmányi bejelentés 1. példájának "a" pontja szerint szintetizáltuk.

b/ A konjugációhoz szükséges koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észter elkészítése:

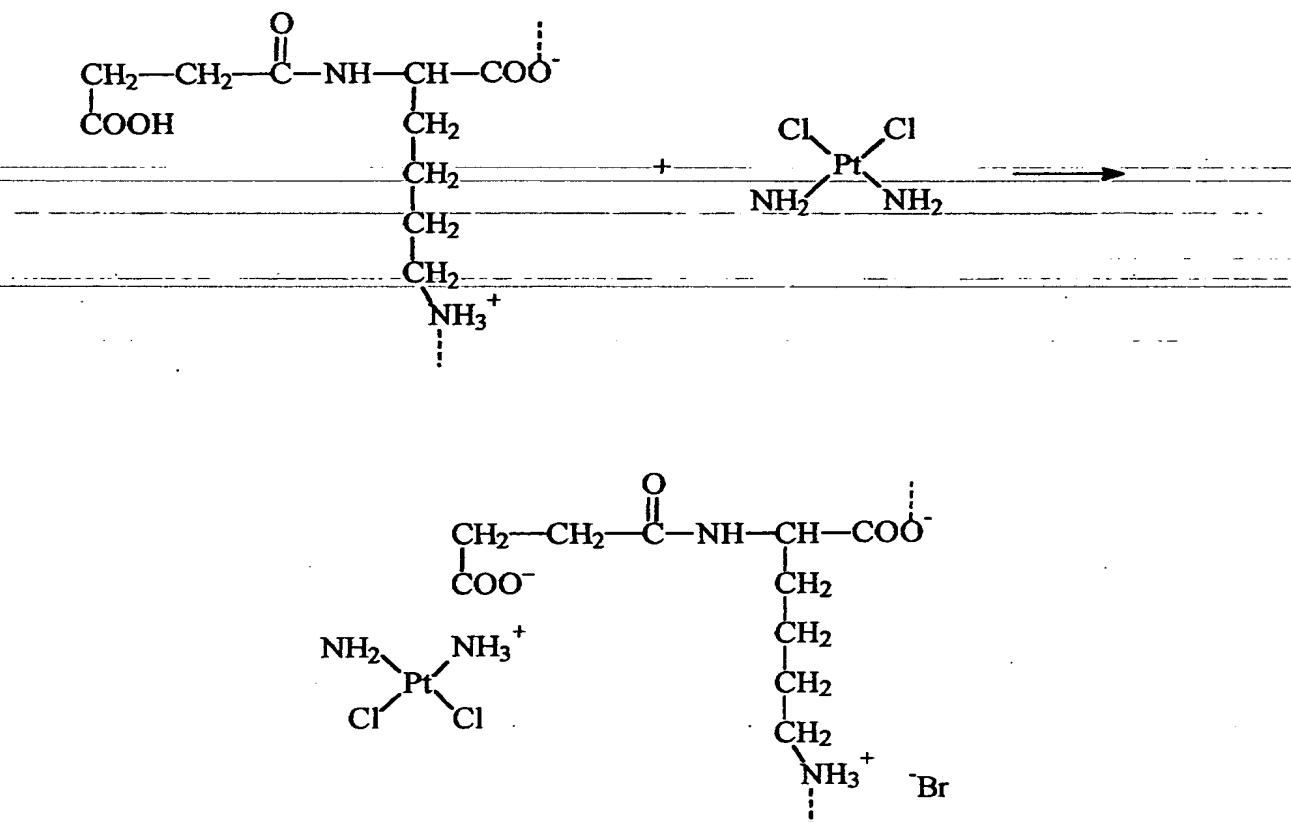
0,98 g (2 mmól) koleszterin-hemiszukcinátot (kereskedelmi forgalomban beszerezhető, például a Sigmától) és 0,23 g (2 mmól) N-hidroxi-szukcinimidet oldottunk 10 ml abs. tetrahidrofuránban, majd 0,41 g (2 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adtunk hozzá, és 0 C fokon, 4 órán keresztül kevertettük, ezután 12 órát állni hagytuk az elegyet, és az ennek folyamán kialakult csapadékot, a diciklohexil-karbamidot üvegszűrőn vákummal kiszűrtük, tetrahidrofuránnal háromszor mostuk, az így nyert tiszta oldatot bepároltuk, majd a szilárd párlatot 50 ml etil-acetában feloldottuk, és 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal háromszor kiráztuk, majd háromszor vízzel mostuk, ezután sicc. nátrium-szulfát beszórásával száritottuk, majd etil-acetátos mosás után az oldatot bepároltuk, így a végterméket, a koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észtert, fehér, kristályos anyagként nyertük. Az eljáráshoz 0,73 g. A tisztaságot vékonyréteg-kromatografiával és infravörös spektroszkópiával (IR) ellenőriztük.

c/ Jelen példa "a" pontja szerint szintetizált 240 mg poli-(ϵ)-L-lizin-hidrogén-bromid sót 4,8 ml vízben feloldottunk, és erős kevertetés közben az oldat kémhatását 1 N nátrium-hidroxiddal pH=8-ra állítottuk be, majd az 1,6 ml tetrahidrofurán hozzáadásával nyert tiszta oldathoz erős kevertetés közben 200 mg nátrium-hidrogén-karbonátot szortunk, és ezután a reakcióelegyhez 2,4 ml tetrahidrofurán

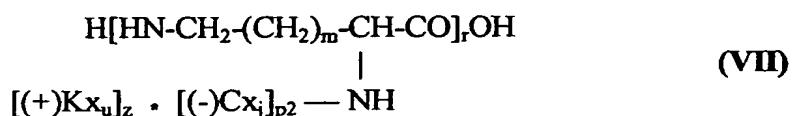
oldatban lévő, jelen példa "b" pontja szerint frissen készített, 50 mg koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észtert adagoltunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten 4 órán keresztül erősen kevertettük, a kémhatást 5 N nátrium-hidroxid csepegtetésével pH 8-as értéken tartottuk, majd 12 órán keresztül + 4 C fokon állni hagytuk, ezt követően 0,3 ml azeotrop hidrogén-bromid oldat becsepegtetése után a reakcióegyet tetrahidrofurán feleslegbe (30 ml) öntöttük, majd három-négyszer tetrahidrofuránnal mosztuk a csapadékot amíg porrá nem esett szét, melyet kétszeri éteres mosás után száritottunk, és így nyertük a végterméket, a koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sóját. Az eljárás hozama 275 mg. A termék szabad aminocsoportjait trinitro-benzol-szulfonsavas analízissel ellenőriztük, mely szerint a szubsztitúció 15 ± 2 %-os volt. Amennyiben a koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcin-imid-észter mennyiségét növeltük, akkor a szubsztitúció foka is nőtt, és célszerűen a szükséges %-os arányra emelkedett.

4. példa: Poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:



A poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid, a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (VII) általános képlete szerint



ahol "m" = 3, "r" = 99 ± 2 ,

"(-)C" = $-\text{OC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^-$,

"(+)K" = cisplatin,

"u" = "j" = 1; vagyis csak egyfajta kapcsoló és hatáserősítő-molekula van ionos kötéssel kapcsolva a polikation-hordozómolekulához, és "u" = "p₂" = $80 \pm 2\%$.

10 mg cisplatin (Platidiam®, gyártó: Lachema, Csehország), 3 ml vízben lévő oldatához 23 mg, jelen találmányi bejelentés 1. példájá szerint előállított, 80%-ban szukcinált, hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sóját adtuk, és 48 órán keresztül + 4 °C fokon állni hagytuk, majd az elegendet dializáló hártyába töltöttük, és 48 órán keresztül vízzel szemben dializáltuk, + 4 °C fokon, a vizet négy szer cserélve, a végtermékét, a poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromidot liofilizálással izoláltuk. Az eljárás hozama: 15 mg. A termék Pt, azaz cisplatin-tartalmát atomabszorpciós spektroszkópiával ellenőriztük, mely szerint a Pt/Br tömegarány = 16; a molaránya = 6,5; a Pt-tartalom = 2,7 mg/g; a hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid szukcinálásának a fokával arányosan változott a poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromidban lévő cisplatin mennyisége.

B I O L Ó G I A I V I Z S G Á L A T O K

A találmány tárgyát képező polikation-biokonjugátumok tumorgátló hatását in-vitro daganatsejttenyészeteken, és in-vivo átélthető kísérletes egér-tumorokon vizsgáltuk. A találmány szerint előállított különböző polikation-biokonjugátumok in-vitro sejtproliferáció-gátló hatását, és in-vivo tumorgátló hatását a kezeletlen kontrollókhöz viszonyítottuk.

A biológiai vizsgálatok a találmány bejelentésben szereplő 1., 2., 3. és 4. példákban leírtak szerint előállított vegyületekkel történtek, nevezetesen:

- palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid;
- hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid;
- koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid;
- poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid

vegyületekkel.

In vitro vizsgálatok

A kísérleteket palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal, hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal, koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal és poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromiddal végeztük.

Alkalmazott daganatsejt tényezetek:

- P-388 egér limfoid-leukémia sejtek (forrás: Arthur D. Little Inc. Intézet, Cambridge, MA, USA, stabilizálás sejtenyészetben; Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Cancer Treat. Rép. 1986, 70: 279-284/);
- MCF-7 emberi emlődaganat sejtvonal (forrás: American Type Culture Collection);
- PC3 emberi prosztatarák sejtvonal (forrás: American Type Culture Collection).

Az in vitro vizsgálatok során alkalmazott módszerek:

1./ Telepképzés:



clonogenic assay [Cancer Detection and Prevention, 20(2):146-152, 1996], 200-200 MCF-7, illetve PC3 sejtek petricsészébe ülepítettünk, majd megfelelő médiumban és körülmények között inkubáltuk a sejteket, a találomány szerint előállított polikation-biokonjugátok különböző hígításaival. A legalább 30 sejtek tartalmazó telepeket számoltuk, és 3 párhuzamos petricsészében kapott értékeket átlagoltuk. A telepképző képességet a kontrollérték (100 %) százalékában fejeztük ki;

2./ Proliféraciogátlás:

- szulforodamin B [SRB, Cancer Detection and Prevention 1996; 20(2): 146-152], hozzávetőlegesen 1000 - 2000 sejtek vittünk be egy speciális, kisméretű műanyagtálcára, a "mikroplate" lyukaiba. A megfelelő médiumban és körülmények között inkubált sejtek letapadását követően, a találomány szerint előállított polikation-biokonjugátumok különböző hígításaival kezeltük a sejteket. A vizsgálat befejezésekor fixáltuk a sejteket, majd megfestettük SRB-vel, és CLS 962 ELISA microplate reader-rel olvastuk le az optikai sűrűséget, mely arányos a sejtproliferációval. A növekedés gátlás mértékét a kontrollérték (100 %) százalékában fejeztük ki;

- sejtszámolás Neubauer kamrával, az exponenciálisan, sejtszuszpenzióban növő sejteket, a megfelelő médiumban és körülmények között, a találomány szerint előállított polikation-biokonjugátumok különböző hígításaival kezeltük, és a kezelést követő 24, illetve 48 óra múlva, a kontroll és kezelt sejteket, tripánkék festés után, Neubauer-típusú haemocytometer kamrában számoltuk. A növekedés gátlás mértékét a kontrollérték (100 %) százalékában fejeztük ki.

In vivo vizsgálatok

A kísérleteket palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal és koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal végeztük, monoterápiában, illetve Cytoxannal® (Bristol-Myers) kombinálva, egyszer vagy többször alkalmazva intra peritoneálisan, illetve intra vénásan.

A tumornövekedést gátló hatást az alábbi kísérletes egér tumorokon vizsgáltuk:

- P-388 limfold leukémia sejtek i.p. és s.c. oltva (Cambridge, MA, USA), állat-törzs: BDF1, inbred, 22-24 g súlyú hím egér, SPF körülmények;
- S-180 szarkóma s.c. oltva (Chester Beatty I., London), állat-törzs: BDF1, inbred, 22-24 g súlyú hím egér, SPF körülmények.

A biológiai vizsgálatok eredményei

In vitro vizsgálatok:

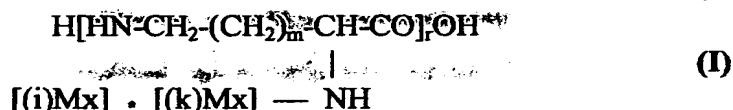
A palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid, koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid és poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid vegyületek dózisfüggően gátolták a sejttenyészletekben a telepképződést és a proliferációt, a legkifejezetebb gátlás a palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid és a poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid esetében volt észlelhető.

In vivo vizsgálatok:

A palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid és koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid szignifikánsan gátolták a tumornövekedés mértékét, továbbá a palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid Cytoxan®-nal kombinálva mind a kezeletlen kontroll állatokhoz, mind a Cytoxan®-nal kezelt kontroll állatokhoz képest szignifikánsan gátolta a tumornövekedést, továbbá szignifikánsan meghosszabbította a kísérleti állatok élettartamát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1/ Polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy mindegyik képviselőjük szabad α -aminocsoportú izopolipeptid polikation hordozómolekulát tartalmaz, és ehhez konjugációra alkalmas funkciós csoporttal rendelkező, célszerűen kiválasztott, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több "x"-fajta) molekulát, kapcsolunk kémiai kötéssel, és így szintetizált polikation-biokonjugátumok az (I) általános képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

"r" = 20-400 közötti átlagérték;

"m" = 0, 1, 2, 3, ... k;

"[(k)Mx]" jelöli az izopolipeptid polikation hordozómolekulához kovalens = (k), és

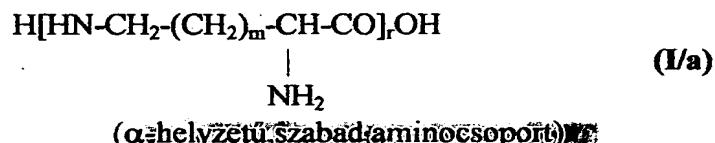
"[(i)Mx]" jelöli az izopolipeptid polikation hordozómolekulához ionos = (i) kémiai kötéssel kapcsolt, konjugációra alkalmas funkciós csoporttal rendelkező, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több "x"-fajta),

a/ közvetlenül kapcsolt hatásérőítő molekulát és/vagy

b/ kovalens kötéssel könjugált kapcsoló molekulát és/vagy

c/ kapcsoló molekulán keresztül közvetve könjugált hatásérőítő molekulát, és a továbbiakban a "[(k)Mx]" és "[(i)Mx]" együttes előfordulása egy adott polikation-biokonjugátumban "[(k/i)Mx]"-el van szimbolizálva.

2/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy a bennük szereplő izopolipeptid polikation hordozómolekulákban azonos konfigurációjú (vagy D- vagy L-) monomerek szerepelnek, és az egyes monomerek nem az α -helyzetben, hanem - az "m" értékének megfelelően - egyéb (β -, γ -, δ -, ϵ -...stb.) helyzetben lévő aminocsoportjaikon keresztül vannak összekapcsolva, és az így előállított szabad α -aminocsoportú izopolipeptid polikation-hordozómolekulák (II/a) általános képlete:



ahol a képletben:

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő

3/ A 2. igénypont szerint előállított (II/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemzve*, hogy szerkezetük eltér az emlősök szervezetében általánosan előforduló α -amino-peptidkötéssel felépülő polipeptidektől, és az eltérő kémiai szerkezet folytán eltérő biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

4/ A 3. igénypont szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemzve*, hogy a proteolitikus enzimekkel szemben ellenállóbbak, és ennek következtében különösen előnyösen alkalmazhatók a különböző típusú hatóanyagok szervezetben történő szállítására, azaz carrier-funkciók betöltésére.

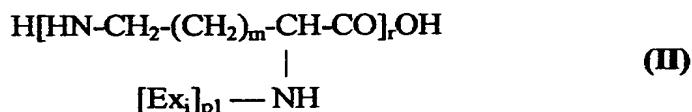
5/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez kovalens és/vagy ionos kémiai kötéssel kapcsoljuk a célszerűen kiválasztott, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) [(k)Mx]-molekulákat és/vagy [(i)Mx]-molekulákat.

6/ Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a kovalens és/vagy ionos kémiai kötéssel kapcsolt, [(k)Mx]-molekulák és/vagy [(i)Mx]-molekulák konjugációja **közvetlenül** és/vagy **közvetve**, meghatározott arányban, előnyösen a 10 - 100 %-os telítettség eléréséig történik.

7/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatáserősítő/Ex=enhancer/-molekulát közvetlenül, kovalens kémiai kötéssel konjugáljuk, és ebben az esetben a biokonjugátumok képletében

$$[(k)Mx] = [Ex_i]_{p1},$$

és az így előállított új polikation-biokonjugátumok (II) általános képlete:



ahol a képletben:

az $[Ex_i]_{p1}$ -ben az "Ex" az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-molekulát jelöli, és

"i" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($i = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "i" számú ($i = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekula van kovalens kötéssel konjugálva; és

" p_1 " egy hordozómolekula összes " Ex_i " hatáserősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke > 0 és ≤ 100 ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH_2 -csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják; továbbá

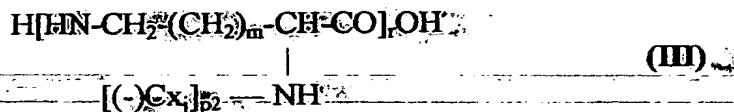
"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

8/ A 2. igénypont szerint előállított (I/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemzve*, hogy egy adott képviselőjéhez kovalens kémiai kötéssel egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) anionjellegű kapcsoló/(-)Cx/-molekulát konjugálunk, és az így szintetizált új vegyületekben a "(-)Cx" kapcsoló-molekulák célszerűen például dikarbonsavak, trikarbonsavak, szénhidrátok vagy aminosavak illetve peptidhosszabbitók,

és ezekben a vegyületekben

$$[(k)Mx] = [(-)Cx_j]_{p2},$$

és az így előállított konjugátumok a (III) általános képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

a $[(-)Cx_j]_{p2}$ -ben a "(-)Cx" az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta) ionos kötés létesítésére alkalmas, kizárálag anionjellegű kapcsoló-molekulát jelöli, és

"j" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($j = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "j" számú ($j = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) anionjellegű "(-)Cx" kapcsoló-molekula van kovalens kötéssel konjugálva; és

"p₂" egy hordozómolekula összes, kizárálag anionjellegű "(-)Cx_j" kapcsoló-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke > 0 és ≤ 100 , és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH_2 -csoportok, melyek a polikation-biokonjugatum, töltését, kationjellegét befolyásolják továbbá.

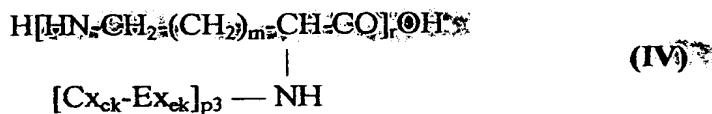
"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

9/ A 8. igénpont szerint előállított konjugátumok *azza* *jellemezve*, hogy az (I/a) általános képletű kationjellegű hordozómolekulák az anionjellegű kapcsoló/(-)Cx/-molekulák kovalens kötéssel történő konjugációja következtében alkalmassá válnak olyan polikation-biokonjugátumok előállítására, melyekben a továbbiakban ionos kötésekkel történik a kationjellegű hatáserősítő molekulák konjugációja.

10/ Az 1. igénpont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azza* *jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez, az egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta) hatáserősítő-molekulát közvetve - kovalens kötéssel - konjugáljuk az (I/a) általános képletű hordozó-molekulához, a kovalens kötéssel kötött, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta) "Cx" kapcsoló-molekulákon keresztül, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k)Mx] = [Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p3},$$

és az így előállított polikation-biokonjugátumok (IV) általános képlete:



ahol a képletben:

a $[Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3}$ -ban a "Cx-Ex"-az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel konjugált különböző ("x"-fajta) "Cx" kapcsoló-molekulán keresztül közvetetten, szintén kovalens kötéssel konjugált különböző ("x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekulát jelöli, és

"ck" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($ck = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ck" számú ($ck = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) "Cx" kapcsoló-molekula van kovalens kötéssel konjugálva, és

"ek" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ($ek = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ek" számú ($ek = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekula van kovalens kötéssel konjugálva közvetetten, a "Cx" kapcsoló-molekulákon keresztül,

"p₃" egy hordozómolekula összes "Cx_{ck}-Ex_{ek}" kapcsoló-molekulához kötött hatáserősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke > 0 és ≤ 100 ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH₂-csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják; továbbá

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

11/ A 10. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy a bennük szereplő különböző ("x"-fajta) "Cx"-kapcsoló-molekulák célszerűen dikarbonsavak, trikarbonsavak, szénhidrátok vagy aminosavak illetve peptidhosszabbítók.

12/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez, kizárolag kovalens kötéssel, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta)

a/ "Ex" hatáserősítő-molekula és/vagy

b/ "(-)Cx" anionjellegű kapcsoló-molekula és/vagy

c/ "Cx-Ex" közvetetten konjugált hatáserősítő-molekula van kapcsolva,

azzal a feltétellel, hogy az "Ex" és/vagy "(-)Cx" és/vagy "Cx-Ex" típusú molekák közül legalább kettő szerepeljen a konjugátumban, és ezekben a biokonjugátumokban

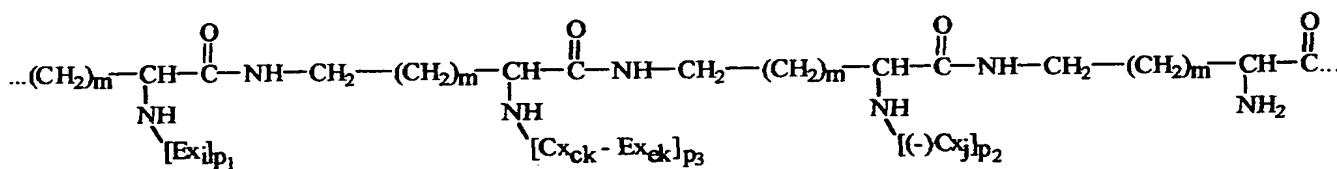
$$[(k)Mx] = [Ex_i]_{p1} + [(-)Cx_j]_{p2} \text{ vagy}$$

$$[Ex_i]_{p1} + [Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3} \text{ vagy}$$

$$[Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3} + [(-)Cx_j]_{p2} \text{ vagy}$$

$$[Ex_i]_{p1} + [Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3} + [(-)Cx_j]_{p2},$$

és az így előállított polikation-biokonjugátumok (V) sematikus képlete:



(V)

ahol a fenti képletekben:

" $[Ex_i]_{p1}$ " jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,
 " $[(-)Cx_j]_{p2}$ " jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,
 " $[Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p3}$ " jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,

"m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá
 " $p_1 + p_2 + p_3$ " értéke > 0 és ≤ 100 , és "p" illetve " p_2 " illetve " p_3 " közül legalább 2 értéke 0-nál nagyobb szám, továbbá egy adott polikation-biokonjugátumban az

" $[Ex_i]$ "-ben az " Ex " molekulák, illetve a
 " $[(-)Cx_j]$ "-ben a " $(-)Cx$ " molekulák nem feltétlenül azonosak a
 " $[Cx_{ek}-Ex_{ek}]$ "-ban szereplő " Ex ", illetve " Cx " molekulákkal,
 mely eltérést az "x" szimbólum jelöli, továbbá
 "r" és "m" jelentése az (I) általános képletnek megfelelő.

13/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez, kizárolag ionos kötéssel, közvetlenül, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) anionjellegű " $(-)Ax$ " hatáserősítő-molekula van kapcsolva, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(i)Mx] = [(-)Ax_s],$$

és az így előállított polikation-biokonjugátumok a (VI) általános képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

az $[(-)Ax_s]$ -ben az " $(-)Ax$ " az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez ionos kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-(anion és/vagy polianion)-molekulát jelöli, és "s" adja meg azt, hogy az adott polikation-hordozómolekulához egymással megegyező ($s = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többsfajta), "s" számú ($s = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) anion és/vagy polianion van ionos kötéssel konjugálva; és

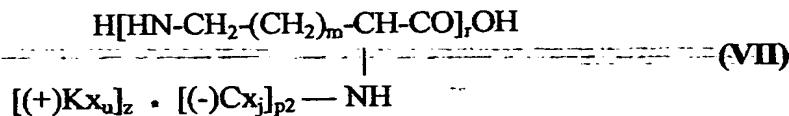
"t" az (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjének $(-)Ax_s$ anionokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke > 0 és ≤ 100 ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH_2 -csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum, töltését, kation jellegét befolyásolják, továbbá

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

14/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 8. igénypont szerint előállított (III) általános képletű konjugátumok anionjellegű " $(-)Cx$ " kapcsoló-molekuláin keresztül, ionos kötéssel egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) " $(+)Kx$ " kationjellegű hatáserősítő-molekula van konjugálva, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k/i)Mx] = [(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z,$$

és a polikation-biokonjugátumok a (VII) általános képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

a $[(+)Kx_u]_z$ -ben az " $(-)Kx$ " az (III) általános képletű vegyületek egy adott képviselőjéhez ionos kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-(kation és/vagy polikation)-molekulát jelöli, és

"u" adja meg azt, hogy az adott (III) általános képletű vegyülethez egymással megegyező ($u = 1$) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "u" számú ($u = 2, 3, \dots$ "x"-fajta) kation és/vagy polikation van ionos kötéssel konjugálva; és

"z" a (III) általános képletű vegyület adott képviselőjének " $(+)Kx_u$ " kationokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke > 0 és ≤ 100 ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH_2 -csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják;

és mivel a kationjellegű " $(+)Kx_u$ " molekulákat kizárolag csak az anionjellegű " $(-)Cx_j$ " kapcsoló-molekulákon keresztül tudjuk konjugálni a (III) általános képletű vegyületekhez, ezért

" p_2 " = "z", továbbá

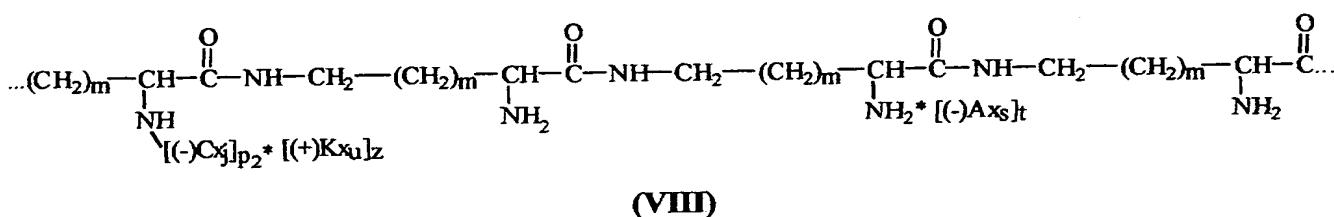
" $[(-)Cx_j]_{p2}$ " jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

15/ Az 1. igény pont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 14. igény pont szerint előállított (VII) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad α -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötéssel, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) " $(-)Ax$ " anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k/i)Mx] = \{ [(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z \} \cdot [(-)Ax_s]_t$$

és a polikation-biokonjugátumok a (VIII) sematikus képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

" $[(-)Ax_s]_t$ " jelentése a (VI) általános képletnek megfelelő,

" $[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z$ " jelentése a (VII) általános képletnek megfelelő,

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

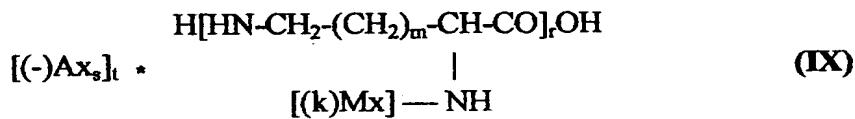
16/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 7., 10. és 12. igénypontok szerint előállított (II), (IV) általános képletű és (V) sematikus képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad α -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötéssel, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(-)Ax_s]$ anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, és ezekben a biokonjugátumokban:

$$[(k/i)Mx] = [Ex_i]_{p1} + [(-)Ax_s]_t \text{ vagy}$$

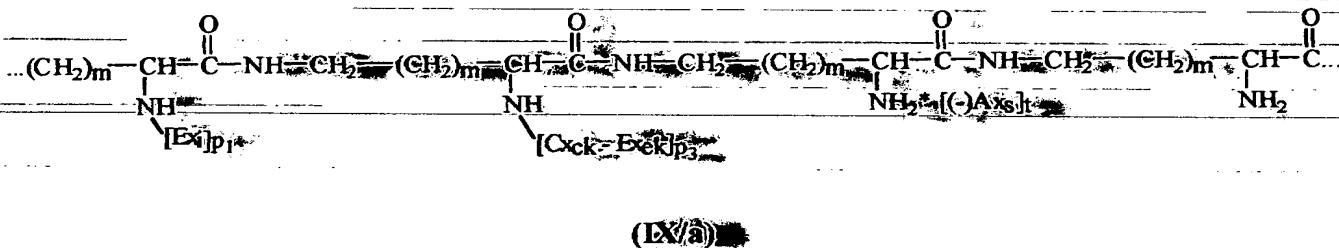
$$[Cx_{ck} - Ex_{ek}]_{p3} + [(-)Ax_s]_t \text{ vagy}$$

$$[Ex_i]_{p1} + [Cx_{ck} - Ex_{ek}]_{p3} + [(-)Ax_s]_t$$

és a polikation-biokonjugátumok a (IX) általános, illetve a (IX/a) sematikus képletekkel írhatók le:



illetve



ahol a képletekben:

" $[(-)Ax_s]_t$ " jelentése a (VI) általános képletnek megfelelő,

" $[Ex_i]_{p1}$ " jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,

" $[Cx_{ck} - Ex_{ek}]_{p3}$ " jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá

" $p_1 + p_3 + t$ " értéke > 0 és ≤ 100 , és

" p_1 " és " p_3 " értéke közül az egyik vagy mindenktől > 0 , és

"t" > 0 .

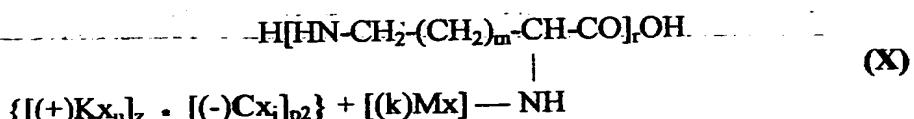
17/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 12. igénypont szerint előállított (V) sematikus képletű polikation-biokonjugátumok olyan képviselői szerepelnek, amelyekben egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(e)Cx]$ anionjellegű kapcsoló-molekulák vannak, és ezekhez ionos kötéssel egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) $[(+Kx_u)]$ kati nijellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk,



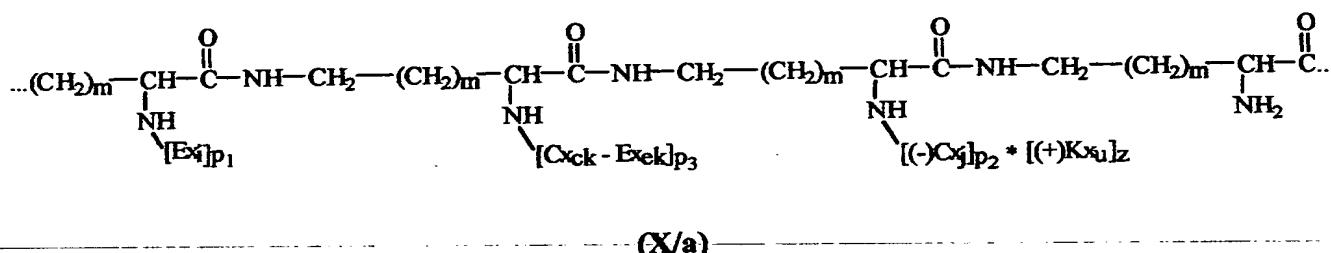
és ezekben a biokonjugátumokban

$$\begin{aligned}
 [(k/i)Mx] = & [Ex_i]_{p_1} + \{[(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \text{ vagy} \\
 & [Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p_3} + \{[(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \text{ vagy} \\
 & [Ex_i]_{p_1} + [Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p_3} + \{[(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z\}
 \end{aligned}$$

és a polikation-biokonjugátumok a (X) általános képlettel, illetve (X/a) sematikus képlettel írhatók le:



illetve



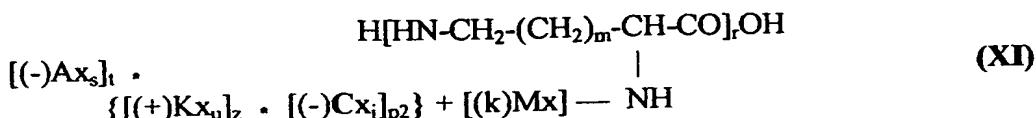
ahol a képletekekben:

"[Ex _i] _{p₁} "	jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,
"[Cx _{ek} -Ex _{ek}] _{p₃} "	jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,
"[(-)Cx _j] _{p₂} * [(+)Kx _u] _z "	jelentése a (VII) általános képletnek megfelelő,
"r" és "m"	jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá
"p ₁ + p ₃ + z"	értéke > 0 és ≤ 100, és
"p ₁ " és "p ₃ "	értéke közül az egyik vagy mindkettő > 0, és
"z" > 0.	

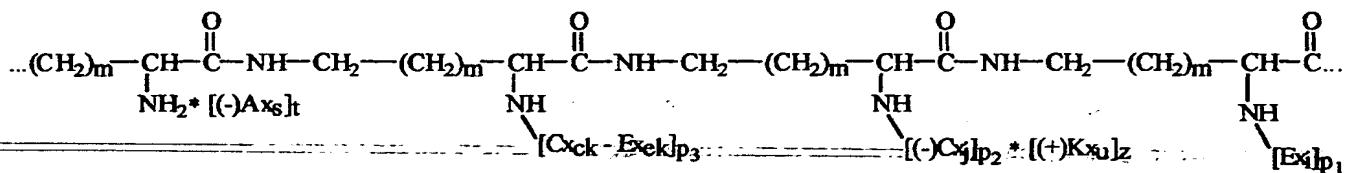
18/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 17. igénypont szerint előállított (X) általános képletű, illetve (X/a) sematikus képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad α -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötéssel, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) "(-)Ax" anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, és ezekben a biokonjugátumokban

$$\begin{aligned}
 [(k/i)Mx] = & [Ex_i]_{p_1} + \{[(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \cdot [(-)Ax_s]_t \text{ vagy} \\
 & [Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p_3} + \{[(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \cdot [(-)Ax_s]_t \text{ vagy} \\
 & [Ex_i]_{p_1} + [Cx_{ek}-Ex_{ek}]_{p_3} + \{[(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \cdot [(-)Ax_s]_t
 \end{aligned}$$

és a polikation-biokonjugátumok a (XI) általános képlettel, illetve (XI/a) sematikus képlettel írhatók le,



illetve



(XI/a)

ahol a képletekben:

" $(-\text{Ax}_s)_t$ "	jelentése a (VI) általános képletnek megfelelő,
" $[\text{Ex}_i]_{p_1}$ "	jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,
" $[\text{Cx}_{\text{ek}} - \text{Ex}_{\text{ek}}]_{p_3}$ "	jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,
" $(-\text{Cx}_j]_{p_2} \cdot \text{[(+)Kx}_u\text{]z}$ "	jelentése a (VII) általános képletnek megfelelő,
" r " és " m "	jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá
" $p_1 + p_3 + z + t$ "	értéke > 0 és ≤ 100 , és
" p_1 " és " p_3 "	értéke közül az egyik vagy mindkettő > 0 , és
" t " > 0 , valamint	
" z " > 0	

19/ A 2. igénypont szerint előállított (I/a) általános képletű szabad α -aminocsoportú izopolipeptid-polikation-hordozómolekulák *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a 60-120 tagszámú, L-konfigurációjú, nem racem poliizo-L-lizin, azaz a poli-(ϵ)-L-lizin hidrogén-bromid sói, önmagukban daganatellenes, antiproliferativ hatással, illetve antivirális aktivitással rendelkeznek.

20/ A 19. igénypont szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemezve*, hogy a hozzájuk kapcsolt antiproliferativ, illetve antivirális hatásúsú molekulák effektusát fokozzák.

21/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulához konjugált hatáserősítő molekulák az adott célnak megfelelő direkt hatással (például: antiproliferativ) eredetileg nem rendelkeznek, akkor a konjugáció következményeként ezek a vegyületek fokozzák például a 19. igénypont szerinti hordozómolekulának eredetileg meglévő biológiai aktívitását.

22/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő célszerűen kiválasztott (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a 7., 8., 10., 12., 13., 14., 15., 16., 17. és 18. igénypontok szerint leírt (II), (III), (IV), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) általános képletek, illetve (V), (VIII), (IX/a), (X/a), (XI/a) sematikus képleteknek megfelelő módon, gyakorlatilag bármely kapcsolásra alkalmás funkciós csoporttal rendelkező szerves és/vagy szervetlen molekulát, mint célszerűen kiválasztott molekulákat - nem korlátozó jelleggel - az alábbi vegyületcsoportokba tartozó molekulák közül választjuk ki:

- különböző fajta (szteroid-, fehérje-, peptid-, stb.) hormonok, illetve hormonantagonisták, továbbá a peptidhormonok aktív fragmentjei, és mindezek származéka;
- telített és telítetlen zsírsavak, koleszterinek, foszfolipidek (foszfogliceridek, szfingomielinek, stb.), és mindezek származéka;
- nukleinsavak, illetve antiszenz oligonukleotidok;

- mono-, oligo- és poliszacharidok, és mindenek származékai;
- vitaminok és származékaik;
- ismert daganatellenes gyógyszerek, hatóanyagok, és mindenek származékai;
- aminosavak, oligo- és polipeptidek, valamint gliko- és lipoproteinek, illetve fragmentjeik, és mindenek származékai.

23/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy a bennük lévő (II/a) általános képletű hordozómolekula célszerűen kiválasztott adott képviselőjéhez közvetve és/vagy közvetlenül, kovalens- és/vagy ionos-kötéssel, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), sejtek proliferációját direkt módon gátló és/vagy indirekt módon **antiproliferatív** effektusú hatásérősítő molekulát konjugálunk, abban az esetben a konjugált antiproliferatív hatású molekulák **daganatellenes** effektusa fokozódik, és így a konjugátumok az emlősök szervezetében kialakuló rosszindulatú **daganatos megbetegedések kezelésére** eredményesen alkalmazhatók önmagukban, illetve a klinikai gyakorlatban elfogadott daganatgátló eljárásokkal kombináltan.

24/ A 23. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy a tumorsejtekhez **szelektíven** és/vagy **viszonylagosan szelektíven** kötődő molekulák kapcsolásával a konjugátumok **daganatellenes** effektusa tovább fokozódik.

25/ A 23. és 24. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemzve*, hogy a **daganatellenes** effektus elérése céljából az (II/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez - nem korlátozó jelleggel - az alábbi **direkt és/vagy indirekt antiproliferatív hatású** molekulák közül, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), célszerűen kiválasztott molekulát konjugálunk:

direkt antiproliferatív hatású molekulák:

klinikai gyakorlatban alkalmazott citosztatikumok, továbbá a daganatos sejtek osztódását és differenciálódását is befolyásoló citokinek (például különböző növekedési faktorok, illetve az ellenük termelt antitestek, interferonok, stb.), a daganatsejtek körüli új erek képződést gátló peptidek/fehérjék (angiosztatinok, endosztatinok), továbbá adott malignusan transzformálódott sejtekre vonatkozóan antiproliferatív hatást kifejtő nukleinsavak, antiszenz oligonukleotidok, továbbá

szelektív hatású vagy szelektivitást fokozó indirekt hatású molekulák:

tumorsejtekben lévő antigénekhez kötődő specifikus monoklonális antitestek, illetve a tumorsejtekben százalékosan az egyéb (nem malignusan transzformálódott) sejtekhez képest nagyobb arányban előforduló receptorokhoz (például transferrin, vagy a vitaminok közül a fölsav, stb.) kötődő molekulák, valamint

kizárálag csak egyes sejt típusokon - nem kóros elváltozások következményeként - előforduló receptorokhoz, nevezetesen a májsejtekben lévő aszialoglikoprotein receptorhoz (melyhez a makromolekulákon lévő terminális helyzetű galaktáz molekulák specifikusan kötődnek), vagy az adott célszejtekben százalékosan nagyobb arányban előforduló receptorokhoz kötődő molekulák, továbbá

direkt és egyben indirekt, szelektív antiproliferatív hatást fokozó molekulák:

antiproliferatív hatású hormonok, illetve hormonantagonisták és mindenek származékai, a polipeptid hormonok közül különösen előnyös például a humán koriogonadotróp hormon; továbbá a különböző növekedési faktorok olyan receptorai ellen termelt antitestek, melyek a tumorsejtekben százalékosan nagyobb arányban fordulnak elő, és egyben gátolják a sejtproliferációt, továbbá az adott tumorsejtekhez specifikusan kötődő immunotoxinok.

26/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula célszerűen kiválasztott adott képviselőjéhez, mint polikationhoz, ionos kötéssel célszerűen kiválasztott nukleinsavat, mint polianiont kapcsolunk, és ezáltal a szintetizált új konjugátum alkalmas géntranszferálásra.

27/ A 26. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez ionos kötéssel kapcsolt nukleinsav mellett, kovalens és/vagy ionos kötéssel, további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), a géntranszferálásra kiválasztott célsejtekhez szelektíven és/vagy részben szelektíven kötődő molekulákat konjugálunk, mint például specifikus antitesteket, hormonokat, valamint csak a célsejtekben lévő receptorokhoz kötődő molekulákat, melyek például kizárálag csak egyes sejt típusokon - nem kóros elváltozások következményeként - előforduló receptorokhoz, nevezetesen a májsejtekben lévő aszialoglikoprotein receptorhoz (melyhez a makrómolekulákon lévő terminális helyzetű galaktóz molekulák specifikusan kötődnek), vagy az adott célsejtekben százalékosan nagyobb arányban előforduló receptorokhoz kötődő molekulákat, és ezáltal biztosítottá válik az új konjugátumokkal a sejtszinten történő célzott géntranszferálás.

28/ A 26. és 27. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a géntranszferálásra alkalmas konjugátumok a célszerűen kiválasztott izolált vagy szintetizált nukleinsavakkal, komplexált antiszenz oligonukleotidokkal antiproliferatív, antimikrobális (például: vírusreplikáció-gátlás), érhető el, továbbá genetikai betegségek (például: cisztkus fibrózis) kezelésére is alkalmassá válnak.

29/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula célszerűen kiválasztott adott képviselőjéhez (melyeket önmagukban is rendelkeznek antivírális hatással) kémiai kötéssel konjugált, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), antimikrobális hatású vegyületet (például: klinikai gyakorlatban alkalmazott antivírális, antibakteriális, antimikotikus, antiprotozoonális vegyületek, továbbá vírus, replikáció-gátló, komplexált antiszenz nukleinsavak, neutralizáló antitestek), mint hatáserősítő molekulát, mely által fokozódik a konjugált molekulák antimikrobális hatása.

30/ A 29. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált antimikrobális hatású molekulák mellett, további egymással egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), mikróbákhöz szelektíven és/vagy részben szelektíven kötődő molekulákat konjugálunk, mint például specifikus mikrobához kötődő antitesteket, és ezáltal tovább fokozódik az antimikrobális hatás.

31/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez kémiai kötéssel paramágneses kontrasztanyagot, például a gadolinium komplex származékeit konjugáljuk, és ezáltal a paramágneses rezonanciával történő képalkotás diagnosztikus értéke fokozódik a nem konjugált paramágneses kontrasztanyagokhoz képest.

32/ A 31. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált paramágneses kontrasztanyag molekulák mellett, t vábbi egymással egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), célszerűen kiválasztott molekulákat konjugálunk, melyek

képesek a vizsgálandó szervekben, szövetekben vagy kóros elváltozásokban (például tumorokban) szelektíven feldúsulni, és a relatív koncentráció növelése az adott célterületen tovább javítja a kép minőségét.

33/ A 31. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált szelektivitást fokozó molekulák az adott, magmágneses rezonanciával vizsgálandó célterülethez specifikusan kötődő antitestek, illetve a célterület jellegének megfelelően lipofil vagy hidrofil vegyületek lehetnek.

34/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a polikation biokonjugátumokat iontoforézissel transzdermális úton bejuttatjuk a szervezetbe.

35/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy ezek liposzómákba célszerűen beépíthetők.

36/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált immunológiai választ módosító molekulák, például limfokinek (interleukinok, interferonok stb.) szabályozó hatása előnyösebben érvényesül.

37/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy ezeket adott esetben a gyógyszerészeti szokásosan használt segéd- és adalékanyagokkal összekeverve perorálisan, parenterálisan, illetve helyi kezelés formájában alkalmazható gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

Dr. Gy. Zén

